

An das
Deutsche Patent- und Markenamt
80297 München

DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT

(1) In der Anschrift Straße, Haus-Nr. und ggf. Postfach angeben.

Sendungen des Deutschen Patent- und Markenamts sind zu richten an:
Beiersdorf AG
Unnastraße 48

D-20245 Hamburg

Antrag
auf Erteilung
eines Patents

1

☐ TELEFAX vorab am

1.02.20.114.5

Vordruck nicht für PCT-Verfahren verwenden s. Rückseite

(2) Zeichen des Anmelders/Vertreters (max. 20 Stellen)
6713Hnbe201015M

Telefon des Anmelders/Vertreters
+40 4909-6025

Datum
3. Mai 2002

(3) Der Empfänger in Feld (1) ist der

☒ Anmelder ☐ Zustellungsbevollmächtigte ☐ Vertreter

ggf. Nr. der Allgemeinen Vollmacht

(4) Anmelder

Vertreter

nur auszufüllen, wenn abweichend von Feld (1)

Handelsregister-Nummer nur bei Firmen anzugeben

☐ Der Anmelder ist eingetragen im Handelsregister Nr. beim Amtsgericht

Anmeldercode-Nr.

Vertretercode-Nr.

Zustelladressecode-Nr.

(6) Bezeichnung der Erfindung

IPC-Vorschlag d. Anmelders

Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf Polyurethanbasis

(7) Sonstige Anträge

Aktenzeichen der Hauptanmeldung (des Hauptpatents)

- ☐ Die Anmeldung ist Zusatz zur Patentanmeldung (zum Patent) →
- ☐ Prüfungsantrag - Prüfung der Anmeldung mit Ermittlung der öffentlichen Druckschriften (§ 44 Patentgesetz)
- ☒ Recherchantrag - Ermittlung der öffentlichen Druckschriften ohne Prüfung (§ 43 Patentgesetz)
- ☐ Aussetzung des Erteilungsbeschlusses auf Monate (§ 49 Abs. 2 Patentgesetz)

(8) Erklärungen

Aktenzeichen der Stammanmeldung

- ☐ Teilung/Ausscheidung aus der Patentanmeldung →
- ☐ an Lizenzvergabe interessiert (unverbindlich)
- ☐ Nachanmeldung im Ausland beabsichtigt (unverbindlich)

(9) ☐ Inländische Priorität (Datum, Aktenzeichen der Voranmeldung)

☐ Ausländische Priorität (Datum, Land, Aktenz. der Voranmeldung; vollständige Abschrift(en) der ausländischen Voranmeldung(en) beifügen)

(10) Gebühreuzahlung in Höhe von 310,- EUR

☐ Einzugsermächtigung

☐ Überweisung (nach Erhalt der Empfangsbescheinigung)

☒ Abbuchung von meinem/unserem Abbuchungskonto bei der Dresdner Bank AG, München
Abbuchungsauftrag (V 1244) ist beigelegt

Wird die Anmeldegebühr nicht innerhalb von 3 Monaten nach dem Tag des Eingangs der Anmeldung gezahlt, so gilt die Anmeldung als zurückgenommen!

(11) Anlagen

- Anlagen 1: — Vertretervollmacht
3. - 7. 2. 01 Erfinderbenennung
- jeweils 3-fach 3. 01 Zusammenfassung (ggf. mit Zeichnung Fig. —)
- s. auch 4. 30 Seite(n) Beschreibung (ggf. mit Bezugszeichenliste)

5. 04 Seite(n) Patentansprüche
21. Anzahl Patentansprüche
6. 03 Blatt Zeichnungen
7. — Abschrift(en) d. Voranmeld.
8. — Zitierte Nichtpatentliteratur
9. —

Beiersdorf AG - Patentabteilung
Dr. Hartmann Nr. 4.3.5.Nr.45/02 Ang. AV-Dr. Kleinhens

(12) Unterschrift(en)

Nur von der Annahmestelle auszufüllen:

Diese Patentanmeldung ist am durch die Benennung angegebenen Tag beim Deutschen Patent- und Markenamt eingegangen. Sie hat das Aktenzeichen

Dieses Aktenzeichen ist bei allen Eingaben anzugeben. Bei Zahlungen ist das vollständige Aktenzeichen und der Verwendungszweck mit dem Gebührengesetz (s. Rückseite zu Feld (10)) zu vermerken.

☒ Bei Abbuchung bzw. Einzugsermächtigung (V 1244) ist die 9507 bzw. Doppelanzahl des Gesetzes

☒ Die genannten Anlagen sind vollständig eingegangen

☒ Folgende o.a. Anlagen fehlen

Beachten Sie die Hinweise auf der Rückseite der zurückgehaltenen Antragsdurchschrift

Erfinderbenennung

Die Erfinderbenennung muss auch erfolgen, wenn der Anmelder selbst der Erfinder ist. Ist der Anmelder Miterfinder, so ist er auch mitzubennennen.

Amtliches Aktenzeichen (wenn bereits bekannt)

Bezeichnung der Erfindung (bitte vollständig)

Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf Polyurethanbasis

Erfinder (bei mehr als vier Erfindern bitte gesond. Blatt benutzen)

①	Vor- und Zuname Holger Kartheus
	Anschrift Stellinger Weg 19
	20255 Hamburg

③	Vor- und Zuname
	Anschrift

②	Vor- und Zuname Dr. Jan Siebe
	Anschrift Christian-Förster-Str. 15
	20253 Hamburg

④	Vor- und Zuname
	Anschrift

Das Recht auf das Patent ist auf den Anmelder übergegangen durch:

(z.B. Erfinder ist/sind d. Anmelder, Inanspruchnahme aufgrd. §§ 6 u. 7 ArbNErfG, Kaufvertrag mit Angabe des Datums, Erbschaft usw.)

Inanspruchnahme aufgrd §§ 6 u. 7 ArbNErfG

Es wird versichert, dass nach Wissen der Unterzeichner weitere Personen an der Erfindung nicht beteiligt sind.

Hamburg, den 3. Mai 2002

BEIERSDORF AG - Patentabteilung -

Dr. Hartmann

Dr. Kleinhenz

Eigenhändige Unterschrift des Anmelders oder der Anmelder bzw. des Vertreters
Bei Firmen genaue, eingetragene Firmenbezeichnung angeben.

Antrag auf Nichtnennung als Erfinder

Nur von denjenigen oben genannten Erfindern auszufüllen, die nach außen hin nicht bekanntgegeben werden wollen (§ 63 Abs. 1 S. 3 PatG).
Der Antrag kann jederzeit widerrufen werden. Ein Verzicht des Erfinders auf Nennung ist ohne rechtl. Wirksamkeit (§ 63 Abs. 1 S. 4 u. 5 PatG).

- ☐ Es wird beantragt, den bzw. die Unterzeichner in der oben angegebenen Patentanmeldung als Erfinder nicht öffentlich bekanntzugeben. Die Einsicht in die obige Erfinderbenennung wird nur bei Glaubhaftmachung eines berechtigten Interesses gewährt.

den

Eigenhändige Unterschrift des Erfinders oder der Erfinder

Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf Polyurethanbasis

Zusammenfassung:

- 5 Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges Matrixpflaster umfassend eine selbstklebende, gasdurchlässige Polyurethanmatrix, in die ätherisches Öl eingearbeitet ist, das über die der Haut abgewandten Seite des Pflasters kontrolliert an die Umgebungsluft freigesetzt wird. Über die direkte Einarbeitung der ätherischen Öle in die Polyurethanmatrix werden einfach aufgebaute Pflastersysteme erhalten, deren Wirkstofffreisetzungsraten
- 10 individuell und gezielt eingestellt werden können. Die ätherischen Ölen und deren Bestandteilen (zum Beispiel Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Campher, Menthol) besitzen einen langfristigen therapeutischen Effekt bei Erkältungskrankheiten, Kopfschmerzen und weiteren Indikationen.

4

**Beiersdorf Aktiengesellschaft
Hamburg**

Beschreibung

5

Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf Polyurethanbasis

10 Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges Matrixpflaster umfassend eine selbstkleben-
de, gasdurchlässige Polyurethanmatrix, in die ätherisches Öl eingearbeitet ist, das über
die der Haut abgewandten Seite des Pflasters kontrolliert an die Umgebungsluft freige-
setzt wird. Über die direkte Einarbeitung der ätherischen Öle in die Polyurethanmatrix
werden einfach aufgebaute Pflastersysteme erhalten, deren Wirkstofffreisetzungsraten
15 individuell und gezielt eingestellt werden können. Die ätherischen Öle und deren Be-
standteile (zum Beispiel Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Campher, Menthol) besitzen ei-
nen langfristigen therapeutischen Effekt bei Erkältungskrankheiten, Kopfschmerzen
und weiteren Indikationen.

20 Wirkstoffhaltige Pflaster zählen zu den Drug Delivery Systemen. Es handelt sich um
pflasterartige Arzneiformen, die den Wirkstoff in Form eines Reservoirs enthalten, aus
dem die Wirkstofffreisetzung über einen längeren Zeitraum nach 0. Ordnung erfolgen
kann. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Drug Delivery Systeme in der Lage, den
Organismus unabhängig von der Wirkstoffkonzentration im Reservoir über einen lan-
gen Zeitraum mit konstanten Mengen Wirkstoff pro Zeiteinheit zu versorgen und wer-
den daher der Gruppe von Retardarzneimitteln zugeordnet.

25

Drug Delivery Systeme werden in die Gruppen Topical und Transdermal Delivery ein-
geteilt. Die topicalen Formulierungen enthalten Wirkstoffe, deren Freisetzung und Wir-
kung auf den Bereich direkt unterhalb und der Umgebung des Orts der Applikation be-
grenzt ist. Die transdermalen Formulierungen hingegen enthalten Wirkstoffe, die durch
30 die Haut appliziert werden, um durch das Eindringen in das Gefäßsystem im gesamten
Organismus einen wirksamen Wirkstoffspiegel zu erzeugen.

Die erfindungsgemäßen Matrixpflaster umfassen hingegen vornehmlich jene Systeme,
deren Wirkstoffabgabe über die der Haut abgewandten Seite, an die Umgebungsluft,
erfolgt.

35

Die Drug Delivery Systeme haben gegenüber anderen Arzneiformen (z.B. Salbe, Sprays, Suppositorien, Tabletten) eine Reihe von Vorteilen:

- Aufgrund der langen Wirkungsdauer der Drug Delivery Systeme wird die Compliance der Patienten im Vergleich zu Arzneiformen, die mehrmals im Verlauf eines Tages appliziert werden müssen, deutlich verbessert.
- Durch die Applikation der Drug Delivery Systeme kann eine Senkung der Dosis erfolgen, wodurch eine Verminderung der Nebenwirkungen von Wirkstoffen erreicht wird. Dies ist besonders für Wirkstoffe mit einer geringen therapeutischen Breite von Interesse.
- Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann die Applikation des Wirkstoffs durch die Entfernung des Drug Delivery Systems schlagartig gestoppt werden.
- Durch die konstante Freisetzung des Wirkstoffs werden die Schwankungen der Wirkstoffkonzentration, die bei einer wiederholten Applikation am Tag auftreten, im Bereich der Haut und im Serum verhindert.
- Die transdermale Applikation reduziert im Vergleich zu oralen Arzneiformen den first-pass Metabolismus des Wirkstoffs, da der Metabolismus im Bereich der Haut im Vergleich zum Metabolismus im Magen-Darm-Trakt und der Leber deutlich geringer ist. Dies hat zur Folge, dass die Dosis der mit Drug Delivery Systemen applizierten Wirkstoffe im Vergleich zu den oralen Arzneiformen reduziert werden kann.
- Bei den Drug Delivery Systemen muss im Gegensatz zu den oralen Arzneimitteln nicht mit dem Einfluss der Nahrung auf die Penetration des Wirkstoffs gerechnet werden.
- Die Dosierung kann sehr leicht über die Fläche der Drug Delivery Systeme definiert werden.

Auf der anderen Seite weisen die bekannten Drug Delivery Systeme einige Nachteile auf:

- Die Zahl der Wirkstoffe, die mit dieser Darreichungsform ausreichend hohe Blutspiegel oder Konzentrationen im Bereich der Derma erzeugen, um im Organismus einen pharmakologischen Effekt zu erzielen, ist sehr gering.
- Die Wirkung tritt, bedingt durch die zunächst notwendige Hautsättigung mit dem Wirkstoff, erst mit einer gewissen Verzögerung ein.
- Im Bereich der Haut können aufgrund von Bestandteilen der Drug Delivery Systeme allergische Reaktionen ausgelöst werden.
- Drug Delivery Systeme können insbesondere bei längerer Anwendung am gleichen Applikationsort Schäden im Bereich der Haut auslösen. Aus diesem Grund sollten

die Drug Delivery Systeme lediglich im Bereich von Hautarealen appliziert werden, die gesund und intakt sind.

- 5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es unter Beibehaltung der Vorteile, die Nachteile der bekannten Drug Delivery Systeme zu vermeiden.

Die für Drug Delivery Systeme verwendeten Wirkstoffe sind in der Regel feste oder flüssige Verbindungen, die über die Haut des Organismus oder die Atemluft aufgenommen werden. Zu den Wirkstoffen, die im Bereich der Körpertemperatur in den gasförmigen Zustand übergehen und deren Applikation in erster Linie mit der Atemluft erfolgt, zählen die ätherischen Öle. Ätherische Öle und ihre Bestandteile gehen bereits in einem niedrigen Temperaturbereich vom flüssigen in den gasförmigen Zustand über, so dass die durchschnittliche Körpertemperatur ausreichend ist, um ein schnelles Verdunsten der ätherischen Öle herbeizuführen.

- 15 Bei Drug Delivery Systemen (DDS) stellt sich die Aufgabe aufgrund des Wirkstoffreservoirs eine kontrollierte Freisetzung der ätherischen Öle über eine langfristige Applikationszeit zu erreichen. Bei einer cutanen Applikation von ätherischen Ölen durch flüssige oder halbfeste Arzneiformen hingegen kann durch Inhalieren und/oder transdermale Effekte lediglich ein kurzzeitiger therapeutischer Effekt erzielt werden, der eine häufige Wiederholung der Applikation zur Folge hat. Zudem besteht bei der Applikation im Bereich der Nase die Gefahr einer starken Reizung der Schleimhäute.

- 25 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es ein DDS bereit zu stellen, dass eine kontrollierte und zeitlich variabel einstellbare Freisetzung von ätherischen Ölen über die Umgebungsluft ermöglicht, ohne dass eine Reizung der Schleimhäute oder der Haut erfolgt.

- Bei den wirkstoffhaltigen Pflastersystemen, die über einen längeren Zeitraum auf der Haut verbleiben, liegt naturgemäß ein Hauptaugenmerk auf der Hautverträglichkeit der Klebmatrizes. Es wird erwartet, dass sie hautfreundlich, gutes Haftvermögen, insbesondere über einen längeren Anwendungszeitraum, und eine schmerzfreie, rückstandslose Entfernung des Pflasters gewährleisten. Von vielen bekannten Klebsubstanzen, wie Kautschuk, Acrylate, Polyisobutylene, Silikone, Harzen oder Styrol-Kohlenwasserstoffe, die insbesondere zu einer Verbesserung der Hafteigenschaften eingesetzt werden, wird diese Erwartung nicht erfüllt. Diese bekannten Klebsubstanzen

führen häufig zum Auftreten von Hautirritationen, Allergien, Mazerationen und/oder einem schmerzhaftes Ablösen des Pflasters von der Haut.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher ein wirkstoffhaltiges Pflaster-
systemen bereit zu stellen, dass die geforderten Eigenschaften der Klebmatrizes auf-
weist, d.h. eine hautschonende, langanhaltende Klebung gewährleistet und schmerz-
frei und rückstandslos ablösbar ist.

Wirkstoffhaltige Pflaster für die transdermale Applikation werden vielfach in der Litera-
tur und in Patenten beschrieben. Die Verwendung von Polyurethanen zur kontrollierten
Wirkstoffabgabe ist jedoch nur in wenigen Fällen bekannt (Lamba, Woodhouse, Co-
oper, „Polyurethanes in Biomedical Applications“, CRC Press, 1998, S. 240).

In EP 0 057 839 A1 werden Polyurethanele, in die verschiedene Wirkstoffe eingear-
beitet werden, beschrieben. Diese Arzneimittel stellen Wirkstoffträger dar, mit denen
eine Depotwirkung und damit die langfristige Versorgung des Patienten mit einem
Wirkstoff erreicht wird. Weiterhin beschäftigen sich WO 91/02763 A1 und WO
94/22934 A1 mit den Zusammensetzungen von Hydrogelen auf der Basis von Polyu-
rethan-Harnstoffen, die der kontrollierten Abgabe von aktiven Substanzen aus den
Hydrogelen dienen.

Die Abgabe von Wirkstoffen aus den auf Polyurethan basierenden Systemen an die
Umgebungsluft wird jedoch in den Patenten nicht beschrieben. Die bekannten wirk-
stoffhaltigen Polyurethane, die in den zitierten Druckschriften beschrieben werden, sind
zudem Produkte, die keine selbsthaftenden Eigenschaften aufweisen.

WO 98/17262 A1 beschreibt ein Pflaster, enthaltend ätherische Öle, zur Aromathera-
piebehandlung. Die Aufnahme der ätherischen Öle erfolgt ausschließlich transdermal.
Es wird explizit darauf hingewiesen, dass eine für die flüchtigen Wirkstoffe undurchläs-
sige Deckschicht verwendet wird, um den Verlust an ätherischen Ölen durch Evapora-
tion zu vermeiden.

WO 01/39752 beschreibt ein Pflaster, enthaltend als aktive Bestandteile ätherische
Öle, dass, neben einem wirkstoffhaltigem Reservoir, einen reversiblen Verbund aus
wirkstoffundurchlässigem Polyester und wirkstoffdurchlässiger Polymermembran um-
fasst. Als Reservoir werden Cellulose, Vlies, Gewebe, Papier oder Watte offenbart. Als

wirkstoffdurchlässige Polymermembran sind neben mehreren anderen Polymerverbindungen auch Polyurethane genannt. Die Wirkstoffe sind dabei in einem gesonderten Reservoir enthalten, dass getrennt von der wirkstoffdurchlässigen Membran angeordnet ist.

5

WO 01/78691 beschreibt ein Pflaster, dass als Wirkstoffe u.a. ätherische Öle enthalten kann. Das Pflaster umfasst eine flexible poröse Schicht, in dessen vorderer Seite die Wirkstoffe enthalten sind. Weiterhin umfasst das Pflaster eine Klebschicht und ein Gel oder Flüssigkeit, das den Geruch der Wirkstoffe überdeckt. Als poröse Schicht, die nichtklebend ist, werden eine Vielzahl von Stoffen und Materialien angegeben, u.a. Polyurethane. Zusätzlich enthält das Pflaster dann noch eine Klebschicht.

10

In den bekannten wirkstoffhaltigen Pflaster tritt neben den bereits geschilderten Nachteilen auch der Mangel auf, dass durch freigesetzten Wirkstoff, die Klebkraft des Pflastersystems herabgesetzt wird.

15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher ein wirkstoffhaltiges Pflastersystem mit gleich bleibender Klebkraft zur Verfügung zu stellen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es auch die aufgeführten Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden und ein Pflaster bereit zu stellen, dass einfach, d.h. ohne zusätzliche Klebeschichten, aufgebaut ist, die kontrollierte Freisetzung von ätherischen Ölen an die Umgebungsluft erlaubt und einfach und wirtschaftlich herstellbar ist.

20

Gelöst werden die Aufgaben mit einem Pflaster entsprechend den Hauptansprüchen. Gegenstand der Unteransprüche sind vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Pflasters. Des weiteren umfasst die Erfindung das Verfahren zu Herstellung der Pflaster und deren Verwendung.

25

Es war überraschend und für den Fachmann nicht vorauszusehen, dass wirkstoffhaltige Matrixpflaster, umfassend eine selbstklebende, gasdurchlässige Polyurethanmatrix und in die Matrix eingearbeitete ätherische Öle oder deren Bestandteile, die über die der Haut abgewandten Seite des Pflasters kontrolliert an die Umgebungsluft freigesetzt werden, den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

30

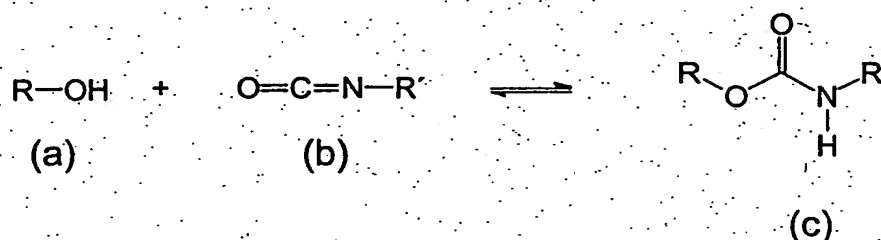
In der Regel werden Polyurethane aus den bekannten Ausgangsverbindungen der Polyurethanchemie nach bekannten Verfahren hergestellt, die in den Patenten DE-OS

35

3103499, DE-OS 3103500, EP 0 147 588 A1, EP 0 665 856 B1 oder DE 196 18 825 A1 dargestellt werden.

Polyurethan wird als Grundlage für die Matrix der Drug Delivery Systeme, deren Aufgabe eine retardierte Freisetzung der ätherischen Öle ist, verwendet. Die Herstellung

- 5 des Polyurethans (c) erfolgt durch die Polymerisation eines Alkohols (a) mit einem Isocyanat (b).



- 10 Ein entscheidender Vorteil der Polyurethanpolymer- oder gelmatrices sind ihre selbstklebende Eigenschaften, die ein zusätzliches Aufbringen einer Adhäsionsschicht auf die Matrix, zur Fixierung des Drug Delivery Systems im Bereich der Haut, überflüssig machen. Im einfachsten Fall befindet sich die wirkstoffhaltige Polyurethanmatrix zwischen einer mit ihr fest verankerten Abdeckschicht, auch als Trägerschicht benannt, durch die die ätherischen Öle an die Umgebungsluft kontrolliert freigesetzt werden, und
- 15 einer abziehbaren Trennschicht.

Die abziehbare Trennschicht dient zur Sicherung der Klebeschicht, zur Verbesserung der Transport- und Lagerstabilität und wird vor dem Applizieren auf die Haut entfernt.

- 20 Geeignete Polyurethane als Matrix sind Gegenstand der DE 196 18 825, in der hydrophile, selbstklebende Polyurethanegele offenbart werden, die bestehen aus

- a) 2 bis 6 Hydroxylgruppen aufweisenden Polyetherpolyolen mit OH-Zahlen von 20 bis 112 und einem Ethylenoxid (EO)-Gehalt von ≥ 10 Gew.-%,
- b) Antioxidantien,
- c) in den Polyolen a) löslichen Wismut-(III)-Carboxylaten auf Basis von Carbonsäuren mit 2 bis 18 C-Atomen als Katalysatoren sowie
- 25 d) Hexamethylendiisocyanat,

- mit einem Produkt der Funktionalitäten der Polyurethan-bildenden Komponenten a) und d) von mindestens 5,2, wobei die Katalysatormenge c) 0,005 bis 0,25 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a) beträgt, die Menge an Antioxidantien b) im Bereich von 0,1
- 30 bis 1,0 Gew.-%, bezogen auf Polyol a) liegt und ein Verhältnis von freien NCO-

Gruppen der Komponente d) zu den freien OH-Gruppen der Komponente a) (Isocyanatkennzahl) im Bereich von 0,30 bis 0,70 gewählt wird.

Es werden bevorzugt 3 bis 4, ganz besonders bevorzugt 4-Hydroxylgruppen aufweisende Polyetherpolyole eingesetzt mit einer OH-Zahl im Bereich von 20 bis 112, bevorzugt 30 bis 56. Der Ethylenoxidgehalt liegt bei den erfindungsgemäß eingesetzten Polyetherpolyolen bei vorzugsweise ≥ 20 Gew.-%.

Die Polyetherpolyole sind als solche an sich bekannt und werden zum Beispiel durch Polymerisation von Epoxiden, wie Ethylenoxid, Propylenoxid, Butylenoxid oder Tetrahydrofuran, mit sich selbst oder durch Anlagerung dieser Epoxide, vorzugsweise von Ethylenoxid und Propylenoxid - gegebenenfalls im Gemisch untereinander oder separat nacheinander - an Starterkomponenten mit mindestens zwei reaktionsfähigen Wasserstoffatomen, wie Wasser, Ethylenglykol, Propylenglykol, Diethylenglykol, Dipropylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit oder Sucrose, hergestellt. Vertreter der genannten, zu verwendenden höhermolekularen Polyhydroxylverbindungen sind zum Beispiel in High Polymers, Vol. XVI, „Polyurethanes, Chemistry and Technology“ (Saunders-Frisch, Interscience Publishers, New York, Bd. 1, 1962, S. 32-42) aufgeführt.

Als Isocyanatkomponente wird monomeres oder trimerisiertes Hexamethylendiisocyanat oder durch Biuret-, Uretdion-, Allophanatgruppen oder durch Prepolymerisierung mit Polyetherpolyolen oder Mischungen von Polyetherpolyolen auf Basis der bekannten Starterkomponenten mit 2 oder > 2 reaktionsfähigen H-Atomen und Epoxiden, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid, einer OH-Zahl von ≤ 850 , bevorzugt 100 bis 600, modifiziertes Hexamethylendiisocyanat eingesetzt. Bevorzugt ist der Einsatz von modifiziertem Hexamethylendiisocyanat, insbesondere durch Prepolymerisierung mit Polyetherdiolen der OH-Zahl 200 bis 600 modifiziertes Hexamethylendiisocyanat. Ganz besonders bevorzugt sind Modifizierungen des Hexamethylendiisocyanats mit Polyetherdiolen der OH-Zahl 200-600, deren Restgehalt an monomeren Hexamethylendiisocyanat unter 0,5 Gew.-% liegt.

Als Katalysatoren kommen für die erfindungsgemäßen Polyurethane in den wasserfreien Polyetherpolyolen a) lösliche Wismut(III)-Carboxylate auf Basis linearer, verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Carbonsäuren mit 2 bis 18, vorzugsweise 6 bis 18 C-Atomen in Frage. Bevorzugt sind Bi(III)Salze verzweigter gesättigter Carbonsäu-

ren mit tertiären Carboxylgruppen, wie der 2,2-Dimethyl- Octansäure (zum Beispiel Versatic-Säuren, Shell). Gut geeignet sind Zubereitungen dieser Bi(III)Salze in überschüssigen Anteilen dieser Carbonsäuren. Hervorragend bewährt hat sich eine Lösung von 1 mol des Bi(III)Salzes der Versatic 10-Säure (2,2-Dimethyloctansäure) in einem Überschuß von 3 mol dieser Säure mit einem Bi-Gehalt von ca. 17%.

Es werden die Katalysatoren bevorzugt in Mengen von 0,03 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a), eingesetzt.

- Als Antioxydantien kommen für die erfindungsgemäßen Polyurethangele insbesondere sterisch gehinderte phenolische Stabilisatoren, wie BHT (2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol); Vulkanox BKF (2,2-bis-(4-Methylen-bis-(6-tert.-butyl-4-methyl phenol)) (Bayer AG), Irganox 1010 (Pentaerythryl-tetrakis-[3-(3,5-ditert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionat]), Irganox 1076 (Octadecyl-3-(3,5-ditert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionat) (Ciba-Geigy) oder Tocopherol (Vitamin E) in Betracht. Bevorzugt werden solche vom Typ des α -Tocopherol eingesetzt. Die Antioxydantien werden bevorzugt in Mengen von 0,15 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a), eingesetzt.

Die Isocyanatkennzahl (Verhältnis der bei der Reaktion eingesetzten freien NCO-Gruppen zu den freien OH-Gruppen) der erfindungsgemäßen Polyurethangelmassen liegt je nach der Funktionalität der eingesetzten Isocyanat- und Polyolkomponenten im Bereich von 0,30 bis 0,70, bevorzugt im Bereich von 0,45 bis 0,60. Die für eine Gelbildung erforderliche Isocyanatkennzahl kann sehr einfach nach der folgenden Formel abgeschätzt werden:

$$f_{(\text{Polyol})} \cdot (f_{(\text{Isocyanat})} - 1) \cdot \text{Kennzahl} \approx 2$$

$$\text{Kennzahl} \approx \frac{2}{f_{(\text{Polyol})} \cdot (f_{(\text{Isocyanat})} - 1)}$$

f: Funktionalität der Isocyanat- oder Polyolkomponente

Je nach angestrebter Klebrigkeit oder Elastizität des Gels kann die tatsächlich zu verwendende Isocyanatkennzahl um bis zu + 20% von dem berechneten Wert abweichen. Die erfindungsgemäßen Polyurethangelmassen werden hergestellt nach üblichen Verfahren, wie sie beispielsweise beschrieben sind in Becker/Braun, Kunststoff- Handbuch, Bd. 7, Polyurethane, S. 121 ff, Carl-Hauser, 1983.

Weiter vorzugsweise kommen Polyurethane zum Einsatz, wie sie in der EP 0 665 856 B1 offenbart sind.

Die hydrophilen Polyurethane sind demnach erhältlich aus

5 1. einem Polyurethangel, welches

(A) 25-62 Gew.-%, vorzugsweise 30-60 Gew.-%, besonders bevorzugt 40-57 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B), eines kovalent vernetzten Polyurethans als hochmolekulare Matrix und

10 (B) 75-38 Gew.-%, vorzugsweise 70-40 Gew.-%, besonders bevorzugt 60-43 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B) einer oder mehrerer in der Matrix durch Nebenvalenzkräfte fest gebundenen Polyhydroxylverbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 1000 und 12000, vorzugsweise zwischen 1500 und 8000, besonders bevorzugt zwischen 2000 und 6000, und einer mittleren OH-Zahl zwischen 20 und 112, vorzugsweise zwischen 25 und 84, besonders bevor-
15 zugt zwischen 28 und 56, als flüssigem Dispersionsmittel, wobei das Dispersionsmittel im wesentlichen frei ist an Hydroxylverbindungen mit einem Molekulargewicht unter 800, vorzugsweise unter 1000, besonders bevorzugt unter 1500, sowie gegebenenfalls

20 (C) 0 bis 100 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B), an Füll- und/oder Zusatzstoffen enthält,

und welches erhältlich ist durch Umsetzung einer Mischung von

a) einem oder mehreren Polyisocyanaten,

b) einer oder mehreren Polyhydroxylverbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 1000 und 12000, und einer mittleren OH-Zahl zwischen 20 und
25 112,

c) gegebenenfalls Katalysatoren oder Beschleunigern für die Reaktion zwischen Isocyanat- und Hydroxylgruppen sowie gegebenenfalls

d) aus der Polyurethanchemie an sich bekannten Füll- und Zusatzstoffen,

30 wobei diese Mischung im wesentlichen frei ist von Hydroxylverbindungen mit einem Molekulargewicht unter 800, die mittlere Funktionalität der Polyisocyanate (F_i) zwischen 2 und 4 liegt, die mittlere Funktionalität der Polyhydroxylverbindung (F_p) zwischen 3 und 6 beträgt und die Isocyanatkennzahl (K) der Formel

$$K = \frac{300 \pm X}{(F_i \cdot F_p) - 1} + 7$$

gehört, in welcher $X \leq 120$, vorzugsweise $X \leq 100$, besonders bevorzugt $X \leq 90$ ist und die Kennzahl K bei Werten zwischen 15 und 70 liegt, wobei die angegebenen Mittelwerte von Molekulargewicht und OH-Zahl als Zahlenmittel zu verstehen sind,

2. einem Wasser absorbierenden Material und/oder

3. einem nichtwässrigen Schäumungsmittel.

Wesentlich bei der Herstellung von Polyurethanen ist jedoch, dass bei der Auswahl der gelbbildenden Komponenten die oben definierten Bedingungen eingehalten werden, da sonst anstelle von selbsthaftenden Gelen klebfreie, elastische Gele erhalten werden.

Bevorzugte Polyhydroxylverbindungen sind Polyetherpolyole, wie sie in den oben genannten Offenlegungsschriften ausführlich genannt sind.

Als Polyisocyanatkomponenten sind sowohl (cyclo)aliphatische als auch aromatische Isocyanate geeignet. Bevorzugte (cyclo)aliphatische Polyisocyanate sind 1,6-Hexamethylen-diisocyanat sowie dessen Biurete und Trimerisate bzw. hydrierte Diphenylmethandiisocyanat ("MDI")-Typen. Bevorzugte aromatischen Polyisocyanate sind solche, die durch Destillation erhalten werden, wie MDI-Gemische aus 4,4'- und 2,4'-Isomeren oder 4,4'-MDI, sowie Toluylendiisocyanat ("TDI")-Typen.

Die Diisocyanate können insbesondere zum Beispiel aus der Gruppe der unmodifizierten aromatischen oder aliphatischen Diisocyanate oder aber aus durch Prepolymerisierung mit Aminen, Polyolen oder Polyetherpolyolen gebildeten modifizierten Produkten gewählt werden.

Als Vorteile der erfindungsgemäßen Polyurethane im Vergleich zu anderen Polymeren, die für die Herstellung von Drug Delivery Systemen verwendet werden, lassen sich folgende Punkte nennen:

- Polyurethan stellt ein selbstklebendes System dar, wodurch auf einen Zusatz weiterer Klebstoffe, die unter Umständen Nebenwirkungen wie Mazeration, Entzündungen der dermalen Bereiche, Reduktion der Hautatmung u.a. hervorrufen, verzichtet werden kann.
- Polyurethane erweisen sich gegenüber anderen Klebematerialien, wie Polyacrylate, Kautschuk etc., als äußerst vorteilhaft, da sie kein Allergiepotential beinhalten und insbesondere gegenüber Polyacrylaten nicht hyperallergen wirken.

- Polyurethan weist eine sehr gute Wasseraufnahmefähigkeit und Wasserdampfdurchlässigkeit auf. Hierdurch ist gewährleistet, dass bei einer Applikation über einen längeren Zeitraum keine Mazeration durch die Wasserabgabe der Haut erfolgen wird.

5 • Die Sauerstoffdurchlässigkeit des Polyurethan sorgt für eine gute Versorgung der abgedeckten Hautstelle mit Sauerstoff, wodurch einer Schädigung des Gewebes entgegengewirkt wird.

- Polyurethan ist allergieneutral, so dass nach der Applikation des Drug Delivery Systems mit keiner allergischen Reaktionen des Organismus zu rechnen ist.

10

Da die selbstklebenden Polyurethane die Anforderungen an die Klebmatrix nahezu vollständig erfüllen, ist es folgerichtig, die Polyurethane als Matrixgrundlage für die Herstellung von wirkstoffhaltigen Pflastern zu nutzen, was u.a. auch zu einer deutlichen Steigerung des Tragekomforts für den Patienten führt.

15

Die Polyurethangel-Matrix kann partiell oder vollflächig geschäumt und/oder ungeschäumt, ungefüllt oder mit zusätzlichen Füllstoffen, wie beispielsweise Superabsorbent, Titandioxid, Zinkoxid, Weichmachern, Farbstoffen etc. eingesetzt werden.

20

Über den Schäumungsgrad und/oder die Art der Schaumporen kann die Freisetzung von ätherischen Ölen aus der Polyurethanmatrix zusätzlich gesteuert werden. Damit eröffnet sich ein weiterer Vorteil bei der zielgerichteten Herstellung wirkstoffhaltiger Pflastersysteme.

25

Darüber hinaus wird über die Schaumbildung ein weiches Matrixsystem geschaffen, das für den Anwender ein positives Anfassgefühl bietet und die Herstellung eines anschmiegsameren Pflasters ermöglicht.

30

Die Polyurethangele können gegebenenfalls aus der Polyurethan-Chemie an sich bekannte Zusatzstoffe enthalten, wie zum Beispiel Füllstoffe und Kurzfasern auf anorganischer oder organischer Basis, Metallpigmente, oberflächenaktive Substanzen oder flüssige Streckmittel wie Substanzen mit einem Siedepunkt von über 150 °C.

35

Als organische Füllstoffe seien beispielsweise Schwerspat, Kreide, Gips, Kieserit, Soda, Titandioxid, Ceroxid, Quarzsand, Kaolin, Russ und Mikrohohlkugeln genannt.

An organischen Füllstoffen können zum Beispiel Pulver auf Basis von Polystyrol, Polyvinylchlorid, Harnstoff-Formaldehyd und Polyhydrazodicarbonamid eingesetzt werden.

Als Kurzfasern kommen zum Beispiel Glasfasern von 0,1 - 1 mm Länge oder Fasern

organischer Herkunft, wie zum Beispiel Polyester- oder Polyamidfasern, in Frage. Metallpulver, wie zum Beispiel Eisen-, Aluminium-, oder Kupferpulver, können ebenfalls bei der Gelbildung mitverwendet werden. Um den Gelen die gewünschte Färbung zu verleihen, können die bei der Einfärbung von Polyurethanen an sich bekannten Farbstoffe oder Farbpigmente auf organischer oder anorganischer Basis verwendet werden, wie zum Beispiel Eisenoxid- oder Chromoxidpigmente, Pigmente auf Phthalocyanin- oder Monoazo-Basis. Als oberflächenaktive Substanzen seien zum Beispiel Cellulosepulver, Aktivkohle und Kieselsäurepräparate genannt.

Zur Modifizierung der Hafteigenschaften der Gele können gegebenenfalls Zusätze von polymeren Vinylverbindungen, Polyacrylaten und sonstigen in der Klebstoff-Technik üblichen Copolymeren bzw. auch Klebemittel auf Naturstoffbasis bis zu einem Gehalt von 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Gelmasse, zugegeben werden, ohne die vorteilhaften Eigenschaften der Polyurethane zu verwässern.

Die Polyurethangel-Matrix kann vorteilhafterweise auch transparent eingestellt werden. Als transparent, wasserdampfdurchlässig und klebend erfüllt die Polyurethanmatrix damit ästhetische und anwendungsfreundliche Aspekte. Dies stellt einen signifikanten vorteilhaften Unterschied zu den Polyacrylat und Silikongel basierenden Pflastersystemen dar. Die Transparenz erhöht zudem die Akzeptanz beim Anwender, da das Pflaster üblicherweise über einen längeren Zeitraum auf der Haut getragen wird.

Zur Speicherung von Flüssigkeit kann vorzugsweise ein Superabsorber-Polymer als Pulver eingearbeitet werden. Hierdurch wird gewährleistet, dass im Bereich der Haut freigesetzte Flüssigkeit gebunden wird, wodurch einer Mazeration und einem vorzeitigen Ablösen des Drug Delivery Systems entgegengewirkt wird. Zusätzlich ist durch die mögliche Aufnahme von Wundsekret und der damit verbundenen Absorption von pathogenen Keimen ein erheblicher Produktvorteil bei offenen Wunden gegeben.

Bevorzugte Wasser absorbierende Materialien sind als Superabsorber bekannte Wasser absorbierende Salze von Polyacrylaten und deren Copolymeren, insbesondere die Natrium- oder Kaliumsalze. Sie können unvernetzt oder vernetzt sein und sind auch als Handelsprodukte erhältlich. Insbesondere sind solche Produkte geeignet, wie sie in der DE 37 13 601 A1 offenbart werden und auch Superabsorber der neuen Generation mit nur noch geringen Anteilen an austrockenbarem Wasser und hohem Quellvermögen unter Druck.

Bevorzugte Produkte sind schwach vernetzte Polymerisate auf der Basis Acrylsäure/Natriumacrylat. Solche Natrium-polyacrylate sind als Favor 22-SK (Stockhausen & Co. KG., Deutschland) erhältlich.

5 Weitere Absorber, zum Beispiel Carboxymethylcellulose und Karaya, sind ebenfalls geeignet.

Es ist daher von Vorteil in das Polyurethangel Superabsorber oder superabsorbierendes Polymer in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.%, insbesondere von 0,5 bis 25 Gew.%, insbesondere 10 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse der Polyurethangel-Matrix, einzuarbeiten.

10 Um den Retardeffekt des Drug Delivery Systems zu verlängern, können in die Matrix Substanzen eingearbeitet werden, die in der Lage sind, die Diffusion des Wirkstoffs in der Matrix zu verlangsamen, wodurch einer zu schnellen Freisetzung des Wirkstoffs entgegengewirkt wird. Als Beispiele dieser Substanzen können Aerosil, Cellulosederivate, Cyclodextrine und Polyvinylpyrrolidon genannt werden.

Auf der anderen Seite besteht die Möglichkeit durch den Einsatz so genannter Penetrationsenhancer, den Übergang des Wirkstoffs aus dem Drug Delivery Systems in die Haut zu erleichtern. Unter der Bezeichnung Enhancer werden Substanzen zusammengefasst, die in der Lage sind durch unterschiedliche Interaktionen mit dem Wirkstoff, der Klebschicht, der Membran, welche die Freisetzung des Wirkstoffs steuert, dem Matrixpolymer und der Haut eine verbesserte und beschleunigte Penetration des Wirkstoffs in die Epidermis zu bewirken. Da viele unterschiedliche Substanzen den Effekt eines Enhancers zeigen, erfolgt deren Einteilung in Gruppen, von denen Alkohole (Ethanol, Propanol, Octanol, Glycerin, Isostearylalkohol), Säuren (Ölsäure, Stearilsäure, Laurylsäure), Ester (Glyceroldilaurat, Glycerolmonooleat, Miglyol, Lauryllactat), Sulfoxide (Dimethylsulfoxid, Decylmethylsulfoxid) und 1-Dodecyl-hexahydro-2H-Azepin-2-one (Azone®) von besonderem Interesse sind.

30 Mit Hilfe dieser Verbindungen, die entweder die Diffusion des Wirkstoffs in der Matrix verlangsamen oder den Effekt eines Enhancers aufweisen, werden weitere Freiheitsgrade bezüglich der Freisetzungsrates der ätherischen Öle aus der Polyurethanmatrix generiert.

35 Unter ätherischen Ölen sind aus Pflanzen gewonnene Konzentrate zu verstehen, die als natürliche Rohstoffe hauptsächlich in der Parfüm- und Lebensmittelindustrie eingesetzt werden und die mehr oder weniger aus flüchtigen Verbindungen bestehen. Als

Beispiele für diese Verbindungen können 1,8-Cineol, Limonen, Menthol, Borneol und Kampfer genannt werden. Oft wird der Begriff ätherische Öle für die noch in den Pflanzen enthaltenen flüchtigen Inhaltsstoffe verwendet. Im eigentlichen Sinn versteht man aber unter ätherischen Ölen Gemische aus flüchtigen Komponenten, die durch Wasserdampfdestillation aus pflanzlichen Rohstoffen hergestellt werden.

Ätherische Öle bestehen ausschließlich aus flüchtigen Komponenten, deren Siedepunkte in der Regel zwischen 150 und 300 °C liegen. Sie enthalten überwiegend Kohlenwasserstoffe oder monofunktionelle Verbindungen wie Aldehyde, Alkohole, Ester, Ether und Ketone. Stammverbindungen sind Mono- und Sesquiterpene, Phenylpropan-Derivate und längerkettige aliphatische Verbindungen.

Bei manchen ätherischen Ölen dominiert ein Inhaltsstoff (zum Beispiel Eugenol in Nelkenöl mit mehr als 85%), andere ätherische Öle stellen hingegen komplex zusammengesetzte Mischungen der einzelnen Bestandteile dar. Oft werden die organoleptische Eigenschaften nicht von den Hauptkomponenten, sondern von Neben- oder Spurenbestandteilen geprägt, wie zum Beispiel von den 1,3,5-Undecatrienen und Pyrazinen im Galbanum-Öl. Bei vielen der kommerziell bedeutenden ätherischen Öle geht die Zahl der identifizierten Komponenten in die Hunderte. Sehr viele Inhaltsstoffe sind chiral, wobei sehr oft ein Enantiomer überwiegt oder ausschließlich vorhanden ist, wie zum Beispiel (-)-Menthol im Pfefferminzöl oder (-)-Linalylacetat im Lavendelöl.

Als bevorzugte ätherische Öle, die für die Indikation Bronchitis und Asthma eingesetzt werden, können *Oleum Eucalypti*, *Oleum Menthae piperitae*, *Oleum camphoratum*, *Oleum Rosmarini*, *Oleum Thymi*, *Oleum Pini sibiricum* und *Oleum Pini silvestris* sowie die Terpene 1,8-Cineol und Levomenthol genannt werden.

Als weitere ätherische Öle, mit denen eine Freisetzung aus Drug Delivery Systemen möglich ist, sind *Oleum Abietis albae*, *Oleum Anisi*, *Oleum Aurantii Floris*, *Oleum Bergamottae*, *Oleum Calendulae infusum*, *Oleum camphoratum*, *Oleum Caryophylli*, *Oleum Chamomillae*, *Oleum Cinnamomi ceylanici*, *Oleum Citri*, *Oleum Citronellae*, *Oleum Cupressi*, *Oleum Cymbopogonis*, *Oleum Jecoris*, *Oleum Lavendulae*, *Oleum Majoranae*, *Oleum Melaleuca viridiflorae*, *Oleum Melissa*, *Oleum Menthae arvensis*, *Oleum Menthae piperitae*, *Oleum Millefolium*, *Oleum Myrrhae*, *Oleum Myrte*, *Oleum Oregani*, *Oleum Pini sibiricum*, *Oleum Pinisilvestris*, *Oleum Salviae*, *Oleum Santali*, *Oleum Terebinthinae rectificat.*, *Oleum Thymi*, *Oleum Valerianae*, *Oleum Zingiberis* und/oder Teebaumöl zu nennen.

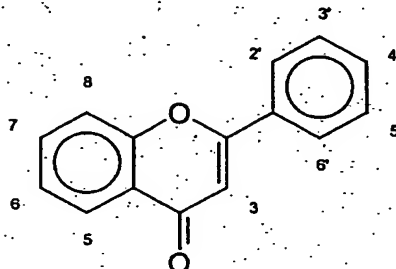
Für die Applikation der ätherischen Öle in Drug Delivery Systemen werden neben Bronchitis und Asthma die folgende Indikationen angegeben:

- Sedativum durch die beruhigende Wirkung des Oleum Melissae, Oleum Valerianae und Oleum Lavendulae.
- Antiphlogistische Wirkung bei rheumatischen und anderen Erkrankungen durch Oleum Chamomillae, Oleum Eucalypti, Oleum Pini sibiricum, Oleum Pinisilvestris, Oleum Rosmarini, Oleum Salviae, Oleum Terebinthinae rectificat und Oleum Thymi
- Die ätherischen Öle Oleum Bergamottae, Oleum Majoranae, Oleum Caryophylli und Oleum Melaleuca viridiflorae werden aufgrund ihrer antiseptische Wirkung zur Behandlung von offenen Wunden eingesetzt.
- Lokalanästhetische und desinfizierende Wirkung des Oleum Caryophylli bei schmerzender und entzündeter Pulpa.
- Der überwiegende Teil der angegebenen ätherischen Öle wird in der Aromatherapie verwendet.

Die ätherischen Öle sind in der Polyurethanmatrix bevorzugt mit einem Anteil von 0,01 bis 25 Gew.%, insbesondere 0,5 bis 10 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse der Polyurethanmatrix, vorhanden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, dass das erfindungsgemäße Matrixpflaster nicht nur ein ätherisch Öl enthalten kann sondern dass es die spezifische Formulierung erlaubt mehrere, insbesondere bis zu 5, verschiedene ätherische Öle in der Matrix zu inkorporieren.

Als weiterer Vorteil von ätherischen Ölen in den erfindungsgemäßen Drug Delivery Systemen kann erwähnt werden, dass die ätherischen Öle aufgrund ihrer Diffusionseigenschaften im Bereich der Matrix ohne Probleme aus dem Drug Delivery Systemen freigesetzt werden, wobei der Einsatz von Enhancern, wie zuvor beschrieben, nicht zwingend notwendig ist. Bei einer kontrollierten Freisetzung aus dem Drug Delivery System wird aus diesem Grunde im Gegensatz zu festen Wirkstoffen auf einen erheblichen Überschuss des Wirkstoffs verzichtet. Ferner ermöglicht die gleichzeitige Applikation, per inhalationem und transdermal, den aus den erfindungsgemäßen Drug Delivery Systemen freigesetzten ätherischen Ölen einen pharmakologischen Effekt durch die gleichzeitige Wirkung in mehreren Bereichen des Organismus. Außerdem können neben den ätherischen Ölen der Matrix weitere Stoffe zugesetzt werden, die kosmetische, hautpflegende oder stabilisierende Eigenschaften aufweisen.

Neben Vitamin E sind auch Flavon und seine Derivate (oft auch kollektiv „Flavone“ genannt) vorteilhafte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Sie sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet (Substitutionspositionen angegeben):



5

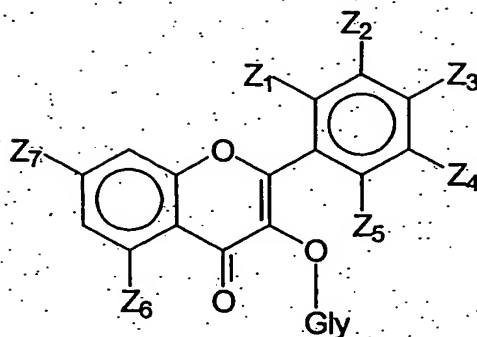
Einige der wichtigeren Flavone, welche auch bevorzugt in erfindungsgemäßen Pflastern eingesetzt werden können, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

	OH-Substitutionspositionen							
	3	5	7	8	2'	3'	4'	5'
Flavon	-	-	-	-	-	-	-	-
Flavonol	+	-	-	-	-	-	-	-
Chrysin	-	+	+	-	-	-	-	-
Galangin	+	+	+	-	-	-	-	-
Apigenin	-	+	+	-	-	-	+	-
Fisetin	+	-	+	-	-	+	+	-
Luteolin	-	+	+	-	-	+	+	-
Kampferol	+	+	+	-	-	-	+	-
Quercetin	+	+	+	-	-	+	+	-
Morin	+	+	+	-	+	-	+	-
Robinetin	+	-	+	-	-	+	+	+
Gossypetin	+	+	+	+	-	+	+	-
Myricetin	+	+	+	-	-	+	+	+

In der Natur kommen Flavone in der Regel in glycosidierter Form vor.

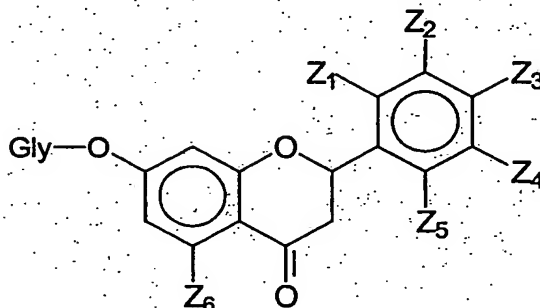
10

Erfindungsgemäß werden die Flavonoide bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel,

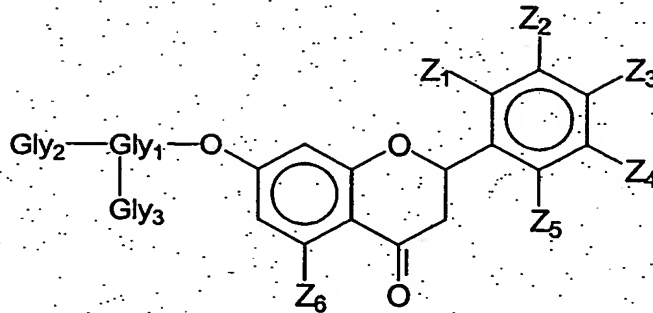


- 5 wobei Z_1 bis Z_7 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH, Alkoxy- sowie Hydroxyalkoxy-, wobei die Alkoxy- bzw. Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste.

Erfindungsgemäß können die Flavonoide aber auch vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



- 10 wobei Z_1 bis Z_6 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH, Alkoxy- sowie Hydroxyalkoxy-, wobei die Alkoxy- bzw. Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste.
- 15 Bevorzugt können solche Strukturen gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



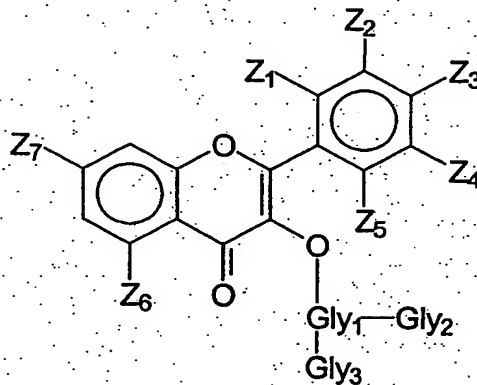
wobei Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander Monoglycosidreste oder darstellen. Gly₂ bzw. Gly₃ können auch einzeln oder gemeinsam Absättigungen durch Wasserstoffatome darstellen.

5

Bevorzugt werden Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

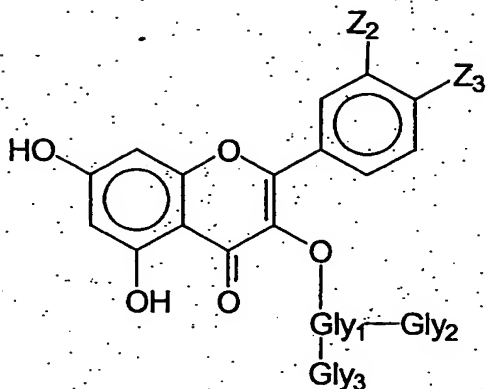
10

Vorteilhaft werden Z₁ bis Z₅ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe H, OH, Methoxy-, Ethoxy- sowie 2-Hydroxyethoxy-, und die Flavonglycoside haben die Struktur



15

Besonders vorteilhaft werden die erfindungsgemäßen Flavonglycoside aus der Gruppe, welche durch die folgende Struktur wiedergegeben werden:



wobei Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander Monoglycosidreste oder darstellen. Gly₂ bzw. Gly₃ können auch einzeln oder gemeinsam Absättigungen durch Wasserstoffatome darstellen.

5

Bevorzugt werden Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl, sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

10

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist, das oder die Flavonglycoside zu wählen aus der Gruppe α -Glucosylrutin, α -Glucosylmyricetin, α -Glucosylisoquercitrin, α -Glucosylisoquercetin und α -Glucosylquercitrin.

15

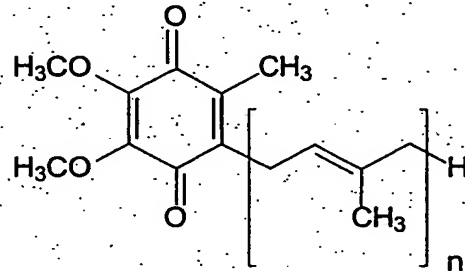
Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist α -Glucosylrutin. Erfindungsgemäß vorteilhaft sind auch Naringin (Aurantiin, Naringenin-7-rhamnoglucosid), Hesperidin (3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyflavanon-7-rutinosid, Hesperidosid, Hesperetin-7-O-rutinosid), Rutin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon-3-rutinosid, Quercetin-3-rutinosid, Sophorin, Birutan, Rutabion, Taurutin, Phytomelin, Melin), Troxerutin (3,5-Dihydroxy-3',4',7-tris(2-hydroxyethoxy)-flavon-3-(6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid)), Monoxerutin (3,3',4',5-Tetrahydroxy-7-(2-hydroxyethoxy)-flavon-3-(6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid)), Dihydrorobinetin (3,3',4',5',7-Pentahydroxyflavanon), Taxifolin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon), Eriodictyol-7-glucosid (3',4',5,7-Tetrahydroxyflavanon-7-glucosid), Flavanomarein (3',4',7,8-Tetrahydroxyflavanon-7-glucosid) und Isoquercetin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon-3-(β -D-Glucopyranosid)).

20

25

Vorteilhaft ist es auch, dem oder die Zusatzstoffe aus der Gruppe der Ubichinone und Plastochinone zu wählen.

Ubichinone zeichnen sich durch die Strukturformel



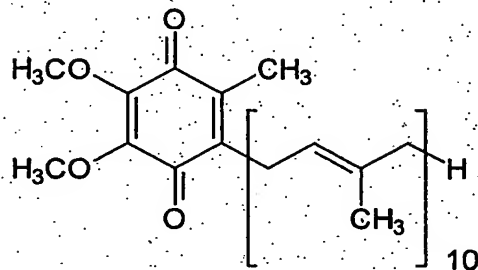
5

aus und stellen die am weitesten verbreiteten u. damit am besten untersuchten Biochinone dar. Ubichinone werden je nach Zahl der in der Seitenkette verknüpften Isopren-Einheiten als Q-1, Q-2, Q-3 usw. oder nach Anzahl der C-Atome als U-5, U-10, U-15 usw. bezeichnet. Sie treten bevorzugt mit bestimmten Kettenlängen auf, z. B. in einigen Mikroorganismen u. Hefen mit $n=6$. Bei den meisten Säugetieren einschließlich des Menschen überwiegt Q10.

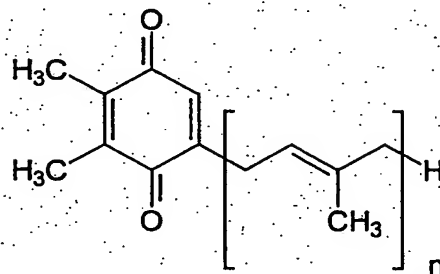
10

Besonders vorteilhaft ist Coenzym Q10, welches durch folgende Strukturformel gekennzeichnet ist:

15



Plastochinone weisen die allgemeine Strukturformel

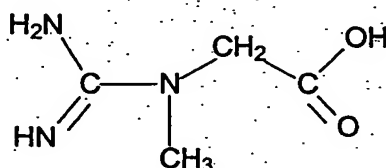


20

auf. Plastochinone unterscheiden sich in der Anzahl n der Isopren-Reste und werden

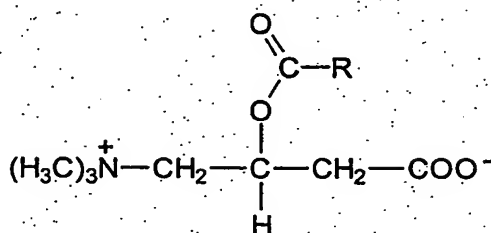
entsprechend bezeichnet, z. B. PQ-9 (n=9). Ferner existieren andere Plastochinone mit unterschiedlichen Substituenten am Chinon-Ring.

- 5 Auch Kreatin und/oder Kreatinderivate sind bevorzugte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Kreatin zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



- 10 Bevorzugte Derivate sind Kreatinphosphat, sowie Kreatinsulfat, Kreatinacetat, Kreatinascorbat und die an der Carboxylgruppe mit mono- oder polyfunktionalen Alkoholen veresterten Derivate.

- 15 Ein weiterer vorteilhafter Zusatzstoff ist L-Carnitin [3-Hydroxy-4-(trimethylammonio)-buttersäurebetain]. Auch Acyl-Carnitine, welche gewählt aus der Gruppe der Substanzen der folgenden allgemeinen Strukturformel



- 20 wobei R gewählt wird aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Alkylreste mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen sind vorteilhafte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Bevorzugt sind Propionylcarnitin und insbesondere Acetylcarnitin. Beide Enantiomere (D- und L-Form) sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden. Es kann auch von Vorteil sein, beliebige Enantiomerengemische, beispielsweise ein Racemat aus D- und L-Form, zu verwenden.

- 25 Weitere vorteilhafte Zusatzstoffe sind Sericosid, Pyridoxol, Vitamin K, Biotin und Aromastoffe.

Die Liste der genannten Zusatzstoffe bzw. Zusatzstoffkombinationen, die in den erfindungsgemäßen Pflaster verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein. Die Zusatzstoffe können einzelnen oder in beliebigen Kombinationen miteinander verwendet werden. Die Zusatzstoffe können in die Polyurethanmatrix problemlos eingearbeitet werden ohne die Klebeeigenschaften zu vermindern.

Im Verlauf der Entwicklung der Drug Delivery Systeme wurden unterschiedliche Modelle genutzt, um eine kontrollierte Freisetzung der Wirkstoffe über ein langes Zeitintervall zu ermöglichen. Als Beispiele können die Drug Delivery Systeme mit einer matrixdiffusionskontrollierten Freigabe oder Drug Delivery Systeme mit einer membranpermeationskontrollierten Freigabe genannt werden.

Die Drug Delivery Systeme, die eine diffusionskontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs aufweisen (Abb. 1a), bestehen aus einer Matrix, in welcher der Wirkstoff als homogene Dispersion enthalten ist. Die Wirkstofffreigabe erfolgt bei diesem System aufgrund der Diffusionseigenschaften des Wirkstoffs im Bereich bei der Matrix. Eine Freisetzung des Wirkstoffs mit einer Kinetik 0. Ordnung ist mit einem diffusionskontrollierten System nicht möglich.

Bei einer membranpermeationskontrollierten Freigabe wird die Freisetzung des Wirkstoffes über die Eigenschaften einer Membran mitgesteuert, wodurch eine konstante Freigabe des Wirkstoffs pro Zeiteinheit und eine hohe Dosiergenauigkeit gewährleistet werden. (Abb. 1b). Die Membran hat nichtporöse, mikroporöse oder semipermeable Eigenschaften, durch die die Freisetzung des Wirkstoffes reguliert wird. Als Membranen (Abbildung 1b Schicht 5) werden zum Beispiel Polypropylen, Polyvinylchlorid, Celluloseacetat oder Ethylen/Vinylactat-Copolymer eingesetzt. Als Nachteil dieses Systems ist das Dose dumping, eine schlagartige Freisetzung des Wirkstoffs, bei einer mechanischen Beschädigung der Membran zu nennen. Die Folge wäre eine Wirkstoffüberflutung des Organismus und unter Umständen eine deutliche Überschreitung der toxischen Konzentration mit entsprechenden Folgen.

Abb. 1: Drug Delivery Systeme mit matrixdiffusionskontrollierter (a) und membranpermeationskontrollierter (b) Freigabe des Wirkstoffs an die Atemluft. - 1 Abdeckfolie, Trägermaterial mit oder ohne Polsterschicht, 2 Matrix mit Wirkstoffreservoir, 3 Wirkstoffundurchlässige Folie und Haftschrift, 4 abnehmbare Schutzschicht, 5 Schicht zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung

Die Abdeckfolie (1) ist vorzugsweise eine atmungsaktive Polyurethanfolie, die Folie (3) bzw. Schicht (5) können je nach Bedarf aus PE, PP PETG(Poly-Ethylen-Terephthalat), PVC oder ähnlichen Folien bestehen, wie beispielsweise Sympatex® oder Goretex®.

- 5 Für Wirkstoffe, die im Bereich der Körpertemperatur in den gasförmigen Zustand übergehen und deren Applikation mit der Atemluft erfolgt, kann die Steuerung der Wirkstofffreisetzung sowohl diffusionskontrolliert als auch membranpermeationskontrolliert erfolgen. Als weiteres Modell für die Freisetzung dieser Wirkstoffe ist die gleichzeitige Applikation der Inhaltsstoffe per Inhalation und transdermal zu betrachten. Die Freisetzung kann bei diesem Modell durch eine einzelne oder kombinierte matrixdiffusions- und membranpermeationskontrollierte Steuerung erfolgen (Abb.1 ohne Schicht 3). Die Matrix mit Wirkstoff ist dann selbstklebend ausgerüstet.

- 15 Eine der wesentlichen Innovationen der vorliegenden Erfindung ist die Möglichkeit eine große Bandbreite der möglichen Wirkstofffreisetzungsrates von ätherischen Ölen aus der Pflastermatrix einzustellen. Über die Herstellung einer speziellen Polyurethanzusammensetzung, der Wahl des Schäumungsgrades der Matrix, dem Zusatz spezieller Enhancer und/oder der Auswahl geeigneter Trägermaterialien, Schichtmaterialien zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung, kann jede beliebige Freisetzungsrates jedes beliebig gewählten ätherischen Öles aus dem erfindungsgemäßen Pflaster individuell eingestellt werden, was insbesondere in den Beispielen verdeutlicht wird.

- 25 Die Applikation von ätherischen Ölen in einem Drug Delivery System sollte im Bereich der oberen Brust erfolgen (Abb. 2), da das freigesetzte ätherische Öl von diesem Applikationsort direkt in die Atemluft gelangt, ohne dass im Gegensatz zu Applikationen im nasalen oder oralen Bereich die Gefahr einer starken Reizung der Schleimhäute besteht.

- 30 Abb. 2: Applikationsbereich der Drug Delivery Systeme mit Wirkstoffen, die bei Körpertemperatur in den gasförmigen Zustand übergehen.

- 35 Die Applikation von ätherischen Ölen mit der Atemluft ist von besonderem Interesse bei Erkrankungen mit einem Sekretstau im Bereich der Atemwege, da durch die direkte Einwirkung der Terpene auf die Atmungsorgane ein expektorierender Effekt erzeugt wird. Die Ursachen für die expektorierenden Eigenschaften der ätherischen Öle sind vorwiegend Sekretolyse und Sekretomotorik, während die bronchospasmolytischen

Effekte nur im geringen Ausmaß an der Wirkung beteiligt sind. Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften wird neben den Erkältungskrankheiten insbesondere Asthma als zweite Indikation für die ätherischen Öle genannt. Da die expektorierenden Eigenschaften lediglich zum Teil durch die Wirkung der ätherischen Öle im Bereich der Atemwege erfolgt und zusätzlich ein reflektorischer Effekt über eine Reizung von Magennerven an der Wirkung beteiligt ist, wurden Drug Delivery Systeme entwickelt, welche die gleichzeitige Applikation der ätherischen Öle per inhalationem und transdermal ermöglichen. Die Freisetzung der ätherischen Öle erfolgt durch die Entwicklungen von Drug Delivery Systemen, die eine matrixdiffusions- und/oder eine membranpermeationskontrollierte Steuerung aufweisen.

Als Material zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung und/oder als Trägermaterial (Schicht 5 bzw. Schicht 1 der Abbildungen 1a, 1b) werden Vlies, Gewebe, non-woven, oder Folien aus PE, PP PETG, PVC oder ähnlichen Folien, wie Sympatex® oder Goretex®.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Pflastersysteme war es überraschend, dass die zumeist unpolaren ätherischen Öle sich in der polaren Polyurethanmatrix unproblematisch einarbeiten lassen. Damit wurde aber gleichzeitig ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Pflaster generiert, denn die unterschiedliche Polarität führt zu einer besseren und vor allem rückstandsfreien Freisetzung der ätherischen Öle.

Ein Problem bei der Herstellung der mit ätherischen Ölen dotierten Polyurethanmatrixes ist die Geruchsbelästigung im Bereich der Herstellung. Diese Belästigungen führt zu einem zu einer Schädigung der Mitarbeiter, zum anderen besteht die Gefahr, dass Produkte, die im Anschluss an das Drug Delivery System gefertigt werden, mit den ätherischen Ölen kontaminiert werden. Es wurde aus diesem Grund ein Herstellverfahren entwickelt, welches die Möglichkeit bietet, die mit ätherischen Ölen dotierte Matrix auf ein Trägermaterial aufzubringen, ohne dass eine unzumutbare Geruchsbelästigung oder eine Kontamination der Herstanlage und damit weiterer Produkte die Folge ist.

Vereinfacht setzt sich die Polyurethanmatrix aus den Komponenten A, B und C zusammen, wobei A die Alkoholkomponente, B die Isocyanatkomponente und C die Katalysatorkomponente darstellen. In den Komponenten können die verschiedenen Zusatzstoffe enthalten sein. In die Komponente A wurde bei diesem Vorgang beispiels-

weise der Superabsorber Favor zugegeben. Tabelle 1 zeigt eine beispielhafte Zusammensetzung.

Tab. 1: Zusammensetzung der Komponenten A, B und C

Komponente A (Basis)	Polyetherpolyol, α -Tocopherol, Superabsorber, ätherische Öle
Komponente B (Reaktor)	Hexamethyldiisocyanat
Komponente C (Aktivator)	Wismutverbindung

5

Die Polymerisation der Polyurethanmatrix wird in einer Mischkammer gestartet, in der zu Beginn der Herstellung die zunächst getrennten Komponenten A und B vorliegen. In der Komponente A wird das ätherische Öl mit vorgelegt, ohne das eine gesonderte Zudosierung erfolgt. Die Komponenten A und B werden dann mit der Katalysatorkomponente C vermischt.

10

Infolge der Reaktion zwischen den Komponenten A, B und C kommt es zur Bildung des Polyurethanmatrix. Diese kann anschließend sofort zwischen zwei Trennfolien eingelagert werden, wobei durch ein anschließendes Walzensystem, Kalandrieren, die Polyurethanmasse in eine dünnschichtige Matrix überführt wird.

15

Anschließend kann die Matrix zwischen silikonisiertem Papier mit Hilfe einer Heißpresse auf eine Dicke zwischen 50 und 500 μm ausgepresst werden. Diese Matrix kann einseitig mit einer Rückenschicht aus Polypropylen laminiert und auf der dieser Schicht abgewandten Seite mit einer silikonisierten Polyester Folie abgedeckt werden.

20

Dieses Polyurethanlaminat wird über ein Laufband geführt, um einen ausreichenden Zeitraum für die Aushärtung des Matrixmaterials sicherzustellen. Ein fertiges Matrixpflaster wird durch den Austausch der oberen Trennfolie gegen ein vliesartiges Polymer (diffusionskontrollierte Freisetzung) oder eine Schicht zur Steuerung der Wirkstoff-

25

freisetzung (membranpermeationskontrollierte Freisetzung) erhalten. Unmittelbar im Anschluss an die Herstellung erfolgt eine Verpackung des Pflasters, um einen Verlust der ätherischen Öle oder deren Bestandteile zu verhindern.

Im folgenden werden als Beispiele bevorzugte Ausführungsformen des Erfindungsgegenstands beschrieben, ohne damit die Erfindung unnötig einschränken zu wollen. Die

angegebenen Prozentwerte beziehen sich auf Gewichtsprozente, bezogen auf die Gesamtmasse der Polyurethanmatrix, sofern nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1:

Im Verlauf Laborarbeiten wurden unterschiedliche ätherische Öle zur Herstellung von Drug Delivery Systemen eingesetzt. Die Hauptindikation dieser Öle liegt im Bereich von Erkältungskrankheiten und insbesondere der Bronchitis. Die Wirkung der Öle ist bei diesen Erkrankungen auf eine Verringerung des Sekretstau im Bereich der Atemwege zurückzuführen, da durch die direkte Einwirkung der Terpene auf die Atmungsorgane ein expektorierender Effekt erzeugt wird. Die Ursachen für die expektorierenden Eigenschaften der ätherischen Öle sind vorwiegend Sekretolyse und Sekretomotorik, während die bronchospasmolytischen Effekte nur im geringen Ausmaß an der Wirkung beteiligt sind. Oleum Eucalypti, Oleum Menthae piperitae, Oleum camphoratum, Oleum Rosmarini, Oleum Thymi, Oleum Pini sibiricum, Oleum Pini silverstris und/oder Terpene 1,8-Cineol und Levomethanol sind Beispiele für ätherischen Öle, die in einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 20 %, insbesondere 0,5 bis 10 % und vorzugsweise 2,5 bis 5 % Inhaltsstoffe von Drug Delivery Systeme darstellten.

Beispiel 2:

Abb. 3: Darstellung der zeitabhängigen Cineolfreisetzung in Abhängigkeit des Favorangehalts der Polyurethanmatrix, der zwischen 0 und 10 Gew.% variiert wurde. Die Cineolkonzentration des Pflaster lag bei 2,5 Gew.%.

Es wurde die Freisetzung von ätherischen Öl aus einer Polyurethanmatrix in die Gasphase in Abhängigkeit des Schäumungsgrades und/oder des Zusatzes eines Superabsorbers untersucht. Dabei wurde zunächst die Freisetzungsrates eines ätherischen Öls aus der Polyurethanmatrix in Abhängigkeit der Zeit untersucht (s. Abbildung 3, ohne Zusatz von Superabsorber (0 Gew.% Favor). Um daneben auch den Einfluss des Schäumungsgrades, d.h. dem Zusatz von Stickstoff in die Polyurethanmatrix, und/oder eines Superabsorbers zum Matrixpflaster auf die Freisetzung ätherischer Öle aus der Polyurethanmatrix in die Gasphase darzustellen, wurden Muster hergestellt, denen die beiden Komponenten in unterschiedlichen Mengen zugesetzt wurden. Dabei wurde der Superabsorber Favor in Konzentrationen zwischen 0 und 10 Gew.% eingesetzt, wäh-

rend der Stickstoff in einem Volumenbereich von 0 bis 600 ml/min zugesetzt wurde. Als Wirkstoff für diese Untersuchungen wurde Eukalyptusöl in einer Konzentration von 2,5 Gew.% eingesetzt, wobei der Hauptbestandteil Cineol für die Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge in Abhängigkeit von der Zeit genutzt wurde. Im Verlauf dieser Studien wurden die folgenden Ergebnisse ermittelt:

- Das ätherische Öl wird aus der erfindungsgemäßen Polyurethanmatrix über einen Zeitraum von mehreren Stunden in wirksamer Menge freigesetzt.
- Der Zusatz des Superabsorbers Favor, der für die Bindung der durch Transperieren freigesetzten Flüssigkeit verantwortlich ist, hatte keinen Einfluss auf die Kinetik der Cineolfreisetzung in die Gasphase (Abb. 3).
- Die Herstellung von Drug Delivery Systemen mit dem Zusatz unterschiedlicher Volumenanteile des Stickstoffs, der unmittelbar nach der Mischung der drei Komponenten A, B und C in die Matrix geleitet wurde, führte durch das Aufschäumen der Matrix zur Bildung von Drug Delivery Systemen mit einem unterschiedlichen Volumen aber identischem Gewicht, so dass die Matrizes eine unterschiedliche Dichte, d.h. Schäumungsgrad, aufwiesen. Es wird deutlich, dass die Erhöhung des Stickstoffzusatzes im Verlauf der Herstellung, die Erniedrigung der Matrixdichte, d.h. erhöhter Schäumungsgrad, einen direkten Einfluss auf die Freisetzung des Cineols aus dem Pflaster bewirkt.

Beispiel 3:

In einem weiteren Beispiel wurde die Wasserdampfdurchlässigkeit der Polyurethanmatrix in Abhängigkeit des Schäumungsgrades untersucht. Es wurde dabei mit den Muster aus Beispiel 1 gearbeitet. Im Verlauf dieser Studien wurden die folgenden Ergebnisse ermittelt:

- Mit Drug Delivery Systemen, bei denen im Verlauf der Herstellung unterschiedliche Menge Stickstoff zugesetzt wurden, wurde eine Steigerung der Wasserdampfdurchlässigkeit in Abhängigkeit der Dichte der Polyurethanmatrizes nachgewiesen. Hierbei war zu erkennen, dass mit abnehmender Dichte die Wasserdampfdurchlässigkeit der Matrix linear gesteigert wurde.

- Der Zusatz von Favor hat keinen Einfluss auf die Wasserdampfdurchlässigkeit der Matrix.

Dieser Effekt der Steuerung der Wasserdampfdurchlässigkeit über den Schäumungsgrad kann zur Verhinderung von Mazerationen unterhalb der Matrix genutzt werden, indem ein hoher Anteil an Stickstoff im Verlauf der Herstellung der Matrices eingesetzt wird.

10 Beispiel 4:

Abb. 4: Darstellung der Klebkraft (KKS) einzelner Rezepturen mit einem unterschiedlichen Desmoduranteil in Abhängigkeit von den rheologischen Eigenschaften bei 0,3 rad/s.

15

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Veränderung der Klebkraft der Polyurethanmatrix in Abhängigkeit der Zusammensetzung untersucht. Dazu wurde die Klebkraft der Matrix auf Stahl (KKS) bestimmt. Dazu wurden Matrices hergestellt, die einen Cineolanteil von 10 Gew.% enthielten. Im Verlauf dieser Studie wurde außerdem der Einfluss eines Favoranteils von 10 Gew.% auf die Klebkraft getestet. Um eine Aussage über die einzelnen Rezepturen mit unterschiedlichen Desmodurkonzentrationen zu ermöglichen, wurden Korrelationen der Klebkraft der einzelnen Rezepturen mit den rheologischen Eigenschaften bei 0,3 und 30,0 rad/s durchgeführt.

20

25

- Das Ergebnis dieser Versuchsreihe zeigte eine lineare Abhängigkeit der Klebkraft von den rheologischen Eigenschaften der einzelnen Rezepturen, die einen unterschiedlichen Desmoduranteil aufwiesen. Als Beispiel ist in der Abbildung 4 eine Korrelation mit den rheologischen Eigenschaften bei 0,3 rad/s aufgeführt.

30

- Anhand der Bestimmtheitsmaße der Versuchsreihen mit oder ohne Favor wird deutlich, dass eine lineare Abhängigkeit zwischen der Klebkraft und der Desmodurkonzentration der einzelnen Rezepturen und damit den rheologischen Eigenschaften besteht.

35

Anhand dieser Ergebnisse konnte eine Aussage darüber gemacht werden, welche Zusammensetzung der Rezeptur notwendig ist, um eine angepasste Klebkraft zu erhalten

Beispiel 5:

Abb. 5: Kinetik der Freisetzung des Cineols aus der PUR Matrix V1 241001 (1% Eukalyptusöl) und PUR Matrix V1 250401 (5% Eukalyptusöl) im Vergleich zu den halbfesten Arzneiformen Pinimenthol S (20% Eukalyptusöl), Transpulmin Balsam (10% Eukalyptusöl), Bronchoforton Salbe (10% Eukalyptusöl), Wick VapoRub (1,3% Eukalyptusöl) und Truw Salbe (10% Eukalyptusöl).

Es wurden Untersuchungen der Drug Delivery Systeme PUR Matrix V1 241001 (1% Eukalyptusöl) und PUR Matrix V1 250401 (5% Eukalyptusöl) im Vergleich zu den halbfesten Arzneiformen Pinimenthol S (20% Eukalyptusöl), Transpulmin Balsam (10% Eukalyptusöl), Bronchoforton Salbe (10% Eukalyptusöl), Wick VapoRub (1,3% Eukalyptusöl) und Truw Salbe (10% Eukalyptusöl) durchgeführt. Im Verlauf der Studie wurde die Freisetzung des Cineols in die Gasphase in Abhängigkeit von der Applikationszeit untersucht. Die Menge der für die Untersuchung eingesetzten Salben entsprach mit Ausnahme der Wick VapoRub Salbe einer Eukalyptusölkonzentration von 0,3 mg/cm². Für die Wick VapoRub Salbe, die einen deutlich geringeren Anteil an Eukalyptusöl im Vergleich zu den anderen Präparaten enthält, wurde die Eukalyptusölkonzentration auf 0,075 mg/cm² festgelegt. Die Analytik der Drug Delivery Systeme erfolgte mit den Eukalyptusölkonzentrationen 0,3 mg/cm² (PUR Matrix V1 241001) und 1,5 mg/cm² (PUR Matrix V1 250401). Die Wahl der zwei Konzentration sollte zum einen einen direkten Vergleich mit den Salben ermöglichen zum anderen zeigen, welche therapeutischen Möglichkeit mit einem Drug Delivery System, das 5% Eukalyptusöl enthält, möglich sind. Als Ergebnis der Studie können die folgende Aussage gemacht werden:

- Die Drug Delivery Systeme ermöglichen über einen deutlich längeren Zeitraum eine Freisetzung des Cineols, wobei im Verlauf der gesamten Messzeit eine höhere Freisetzung des Cineols aus der Matrix im Vergleich zu allen halbfesten Arzneimitteln erreicht wurde.
- Es wird deutlich, dass im Verlauf der Applikation des Pflasters eine wiederholte Gabe der halbfesten Arzneimitteln erfolgen muss, um die gleiche, konstante Wirkstofffreisetzung zu gewährleisten.

- Das Drug Delivery System ist im Vergleich mit den Salben in der Lage mit einer deutlich geringeren Konzentration des Eukalyptusöls einen äquivalenten therapeutischen Effekt über einen deutlich längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten.

5 Dieser Vorteil des erfindungsgemäßen Pflastersystems gegenüber Salbenapplikationen spielt insbesondere für die durchgehenden Schlafperiode im Verlauf einer Bronchitiserkrankung eine wichtige Rolle.

10 Zusammenfassend lassen sich folgende Vorteile des erfindungsgemäßen Pflastersystems nennen:

- Depotwirkung und langfristige Wirkstoffabgabe, die zu einer deutlichen Verlängerung der Applikationszeit im Vergleich zu halbfesten und flüssigen Zubereitungen führen.
- Polyurethane verfügen über eine gute Sauerstoff- und Gasdurchlässigkeit, so dass 15 Gefahr einer Schädigung des Hautbereichs unterhalb des Drug Delivery Systems reduziert wird.
- Die Polyurethanmatrix zeigt eine gute Haftung im Bereich der Dermis, so dass auf den Zusatz einer Adhäsionsschicht, welche der Haut einen Schaden zufügen kann, verzichtet werden kann.
- 20 • geringes allergisches Potential
- keine Mazeration
- schmerzfreie und rückstandslose Entfernung
- eine ungewollte Entfernung (Ausreißen) der Haare wird durch die Verwendung der Polyurethanmatrix verhindert
- 25 • einfache und kostengünstige Herstellung

Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf Polyurethanbasis

Patentansprüche:

1. Wirkstoffhaltiges Matrixpflaster umfassend eine selbstklebende, gasdurchlässige Polyurethanmatrix, dadurch gekennzeichnet, dass in der Matrix ätherisches Öl oder Öle oder deren Bestandteile eingearbeitet sind und über die der Haut abgewandten Seite des Pflasters kontrolliert an die Umgebungsluft freigesetzt werden.
2. Wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von ätherischen Ölen an die Umgebungsluft, bestehend aus
 - a. einer abnehmbaren Schutzschicht
 - b. einer selbstklebenden, gasdurchlässigen Polyurethanmatrix und
 - c. einem gasdurchlässigen Trägermaterial mit oder ohne Polsterschicht,dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix ätherische Öle eingearbeitet enthält und diese über die der Haut abgewandten Seite des Pflasters über das Trägermaterial an die Umgebungsluft kontrolliert freigesetzt werden.
3. Wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von ätherischen Ölen an die Umgebungsluft, bestehend aus
 - a. einer abnehmbaren Schutzschicht
 - b. einer wirkstoffundurchlässigen, klebenden Schicht
 - c. einer gasdurchlässigen Polyurethanmatrix und
 - d. einem gasdurchlässigen Trägermaterial mit oder ohne Polsterschicht,dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix ätherische Öle eingearbeitet enthält und diese über die der Haut abgewandten Seite des Pflasters über das Trägermaterial an die Umgebungsluft kontrolliert freigesetzt werden.
4. Pflaster nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der Matrixschicht und dem Trägermaterial eine Membranschicht zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung enthalten ist.
5. Pflaster nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Membranschicht aus Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyamid oder Poly-Ethylen-Terephthalat besteht

6. Pflaster nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das gasdurchlässige Trägermaterial ausgewählt wird aus der Gruppe Polyethylen, Polypropylen, Polyamid, Polyvinylchlorid, Vlies, Viskose, Baumwolle, Zellstoff oder non-woven.
7. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die ätherischen Öle ausgewählt werden aus der Gruppe Oleum Eucalypti, Oleum Menthae piperitae, Oleum camphoratum, Oleum Rosmarini, Oleum Thymi, Oleum Pini sibiricum, Oleum Pini silverstris, Terpene 1,8-Cineol, Levomethanol, Oleum Abietis albae, Oleum Anisi, Oleum Aurantii Floris, Oleum Bergamottae, Oleum Calendulae infusum, Oleum camphoratum, Oleum Caryophylli, Oleum Chamomillae, Oleum Cinnamomi ceylanici, Oleum Citri, Oleum Citronellae, Oleum Cupressi, Oleum Cymbopogonis, Oleum Jecoris, Oleum Lavendulae, Oleum Macidis, Oleum Majoranae, Oleum Melaleuca viridiflorae, Oleum Melissa, Oleum Menthae arvensis, Oleum Menthae piperatae, Oleum Millefolium, Oleum Myrrhae, Oleum Myrte, Oleum Oregani, Oleum Pini sibiricum, Oleum Pinisilvestris, Oleum Salviae, Oleum Santali, Oleum Terebinthinae rectificat., Oleum Thymi Oleum Valerianae, Oleum Zingiberis und/oder Teebaumöl.
8. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu 5 verschiedene ätherische Öle in der Matrix inkorporiert sind.
9. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die ätherischen Öle zu einem Anteil von 0,01 bis 25 Gew.%, insbesondere 5 bis 10 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix, enthalten sind.
10. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Matrix hautpflegende, kosmetische Zusatzstoffe zugesetzt sind, besonders zu 0,2 bis 10 Gew.%, ganz besonders zu 0,5 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.
11. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Matrix ein Superabsorber, insbesondere Favor, in einer Menge von 0,01 bis 15 Gew.%, insbesondere 10 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix, zugesetzt ist.

12. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Matrix Substanzen zugesetzt sind, die in der Lage sind, die Diffusion der ätherischen Öle in der Matrix zu verlangsamen.
13. Pflaster nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanzen ausgewählt werden aus der Gruppe Aerosil, Cellulosederivate, Cyclodextrine und/oder Polyvinylpyrrolidon.
14. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Matrix Penetrationenhancer zugesetzt sind.
15. Pflaster nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Enhancer ausgewählt werden aus der Gruppe der Alkohole, insbesondere aus Ethanol, Propanol, Octanol, Glycerin, Isostearylalkohol, den Säuren, insbesondere aus Ölsäure, Stearilsäure, Laurylsäure, den Estern, insbesondere aus Glyceroldilaurat, Glycerolmonooleat, Miglyol, Lauryllactat, den Sulfoxiden, insbesondere Dimethylsulfoxid, Decylmethylsulfoxid, und 1-Dodecyl-hexahydro-2H-Azepin-2-one.
16. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix geschäumt ist.
17. Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Dichte der Matrix im Bereich zwischen 0,3 und 1,2 g/cm³ liegt.
18. Verwendung des Pflasters nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Applikation auf die menschliche Haut.
19. Verwendung des Pflasters nach Anspruch 18 zur Applikation im Bereich Brust, Schulter, Hals, und/oder Arm.
20. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Matrixpflaster auf Polyurethanbasis durch Polymerisation eines Alkohols mit einem Isocyanat und anschließender Auftragung der entstandenen Matrix auf ein Trägermaterial, dadurch gekennzeichnet, dass ätherische Öle, gelöst in einer der Ausgangsstoffe, im Verlauf der Polymerisation in die Polyurethanmatrix eingearbeitet werden.

21. Verfahren nach Anspruch 20 , dadurch gekennzeichnet, dass die Ausgangsstoffe mit dem ätherischen Öl kurz vor Austritt auf das Trägermaterial in einer Mischkammer vermischt werden.

Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf Polyurethanbasis

Zeichnungen

Abbildung 1

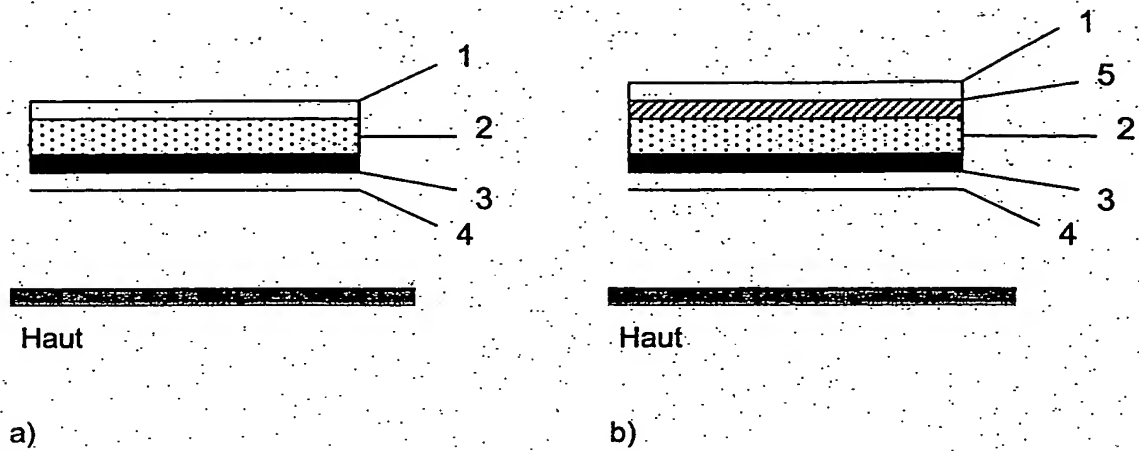


Abbildung 2

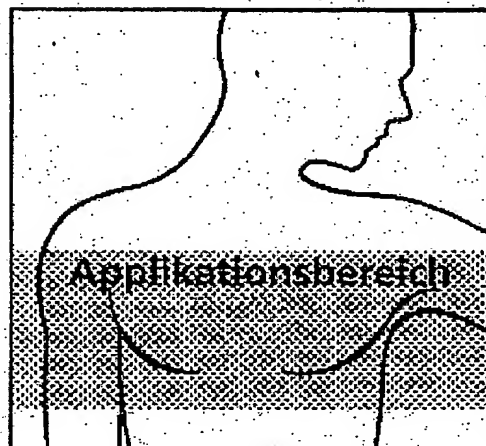


Abbildung 3

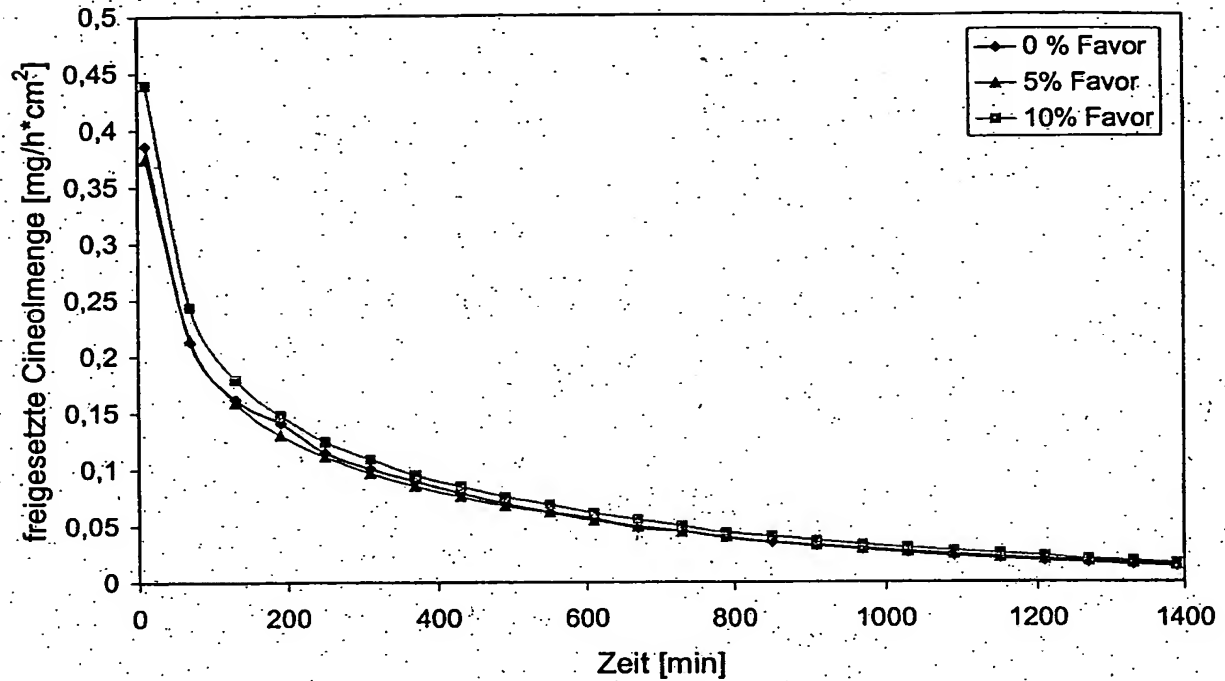


Abbildung 4

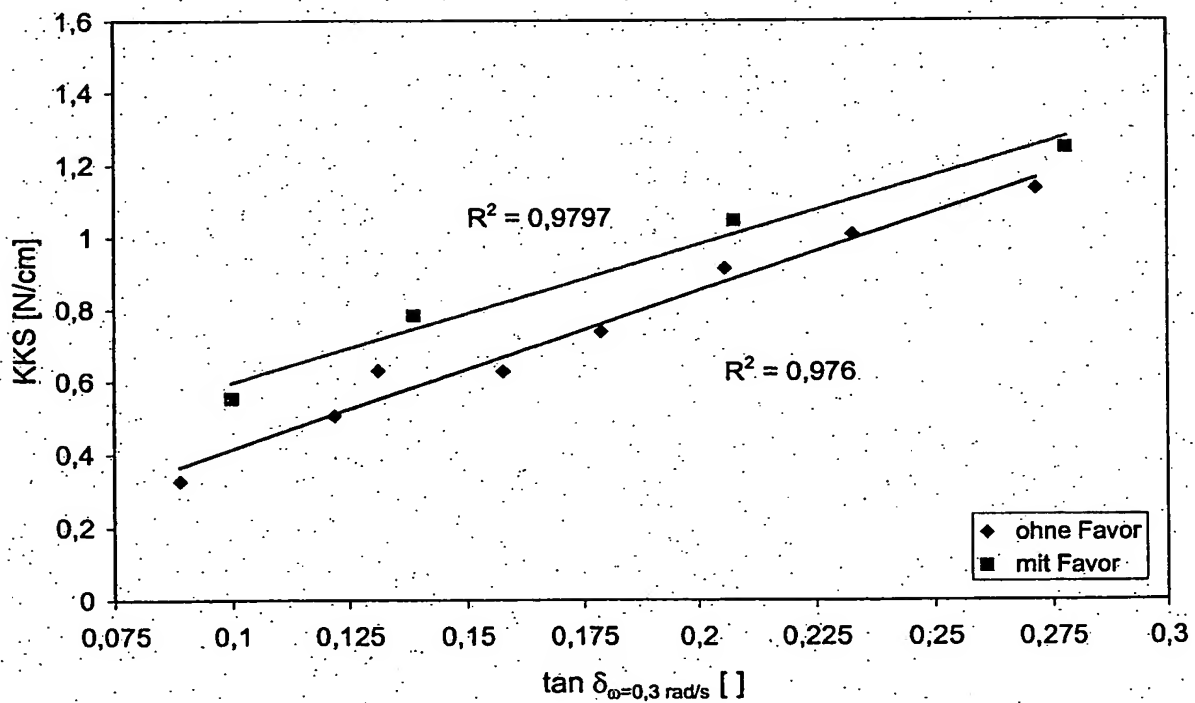
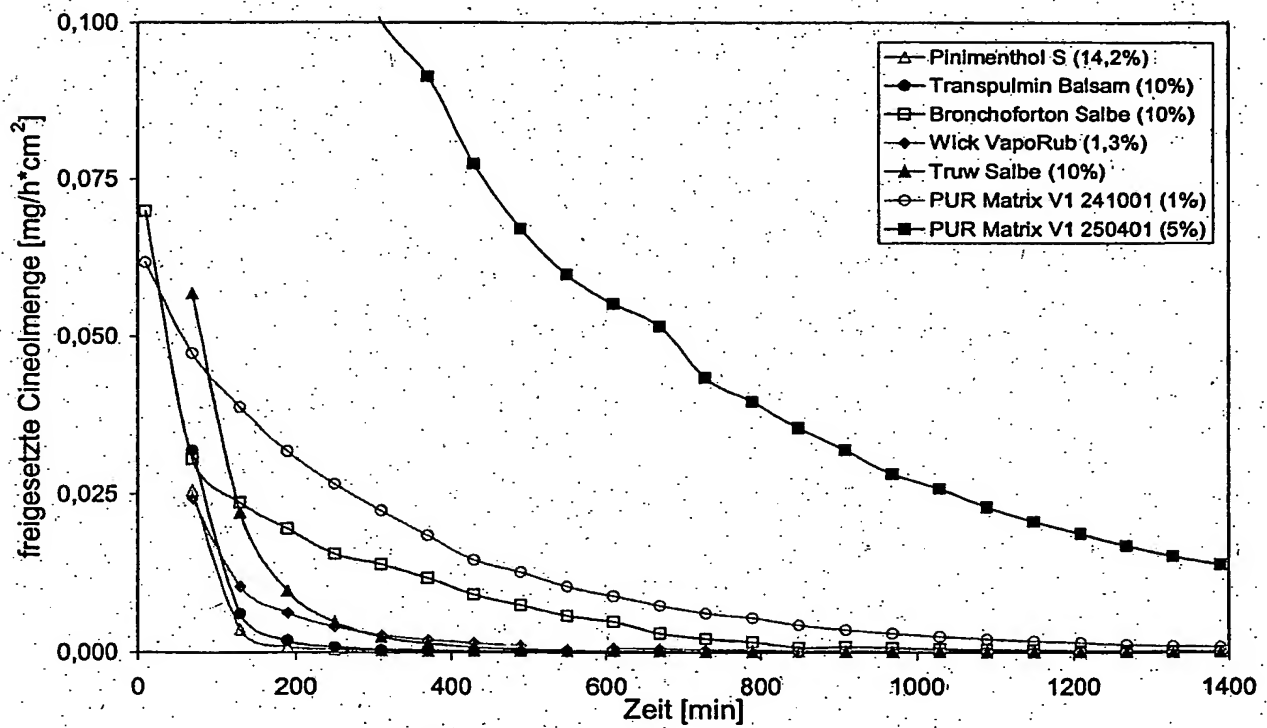
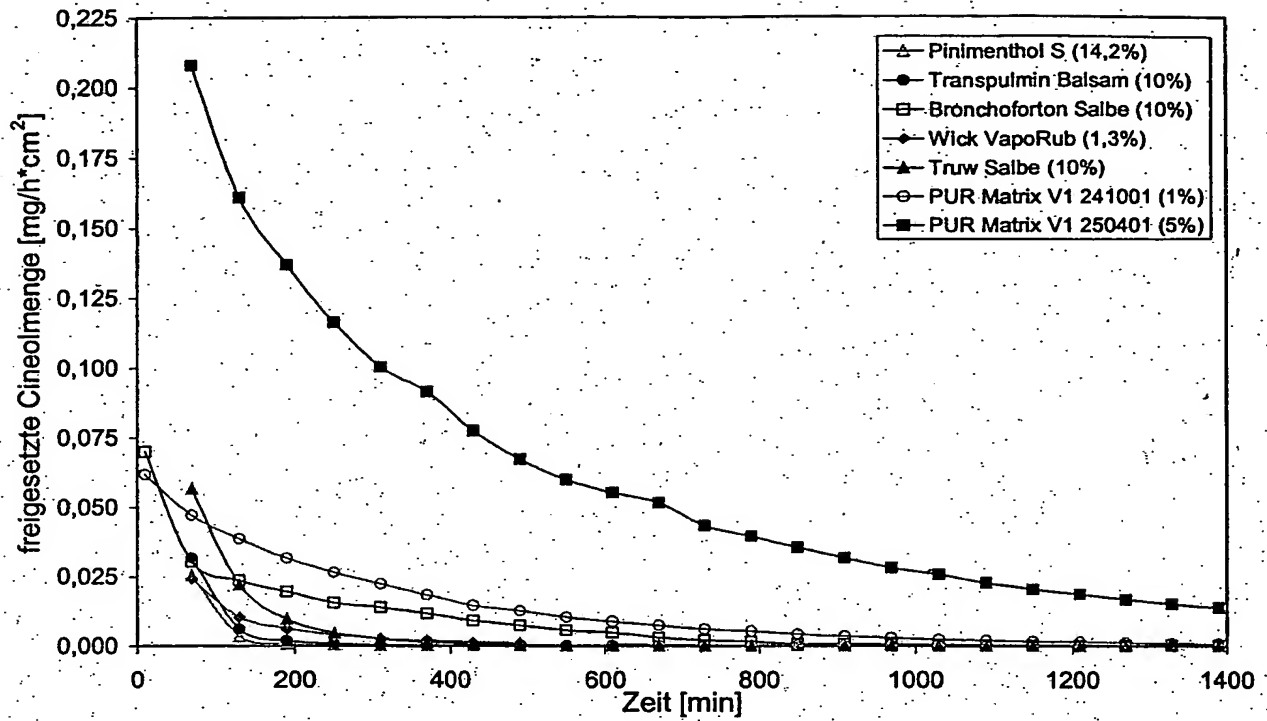


Abbildung 5



44

Deutsches Patent- und Markenamt

München, den 13.01.2003
Telefon: (0 89) 2195-3206
Anmelder/Inhaber: Beiersdorf AG

Ihr Zeichen: 6713Hnbe201015M

Deutsches Patent- und Markenamt 80297 München

Ihr Antrag vom: 06.05.2002
auf Recherche gemäß §43 Patentgesetz

Beiersdorf AG
20245 Hamburg

Bitte Aktenzeichen und Anmelder/Inhaber bei
allen Eingaben und Zahlungen angeben

Aktenzeichen: 102 20 114.5

Recherchebericht

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC)

IPC 07
A 61 K 9/70
A 61 L 15/44

B. Recherchierte Gebiete

Klasse/Gruppe
A 61 K 9/70

Prüfer:
DR. MANFRED LECHNER

Patentabteilung
45

A 61 F 13/00 A 61 L 15/44

Die Recherche im Deutschen Patent- und Markenamt stützt sich auf die Patentliteratur folgender Länder und Organisationen:

Deutschland (DE,DD), Österreich, Schweiz, Frankreich, Großbritannien, USA, Japan (Abstracts), vormals UdSSR (Abstracts), Europäisches Patentamt, WIPO.

Klassen/Gruppen, die in Abschnitt A aufgeführt sind, jedoch in Abschnitt B nicht ausdrücklich erwähnt werden, wurden entweder durch eine IPC-übergreifende Datenbankrecherche erfasst oder dienen lediglich der Dokumentation und Information. In Klassen/Gruppen, die in Abschnitt B aufgeführt sind, jedoch nicht in Abschnitt A genannt sind, wurde mit dem im Abschnitt C angegebenen Ergebnis recherchiert.

C. Ergebnis der Druckschriftenermittlung

Kat.	Ermittelte Druckschriften	Erläuterungen	Betr. Ansprüche	IPC / Fundstellen
Y	DE 199 57 234 A1	Sp. 1-4, Bsp., Anspr.	1-3, 18, 19	A 61 L 15/44
Y	DE 197 12 359 A1	S. 1-3, Anspr.	1-3, 8	A 61 L 15/44
A	DE 196 38 570 A1	S. 2-4, Bsp., Anspr.	1-3	A 61 L 15/44
PX	DE 101 28 685 A1	S. 2, 7, 8, Beispiele	1-3, 11	A 61 L 15/44
PX	DE 101 21 471 A1	S. 2, 3, Bsp., Anspr.	1-3, 11	A 61 L 15/44
Y	US2000-60 90 403 A	Sp. 2-8, Anspr.	1-3, 8, 16	A 61 L 15/44
Y	EP 06 65 856 B1	S. 1-19, Anspr.	1-3	A 61 F 13/00
X	WO 2001- 78 691 A1	S. 1-18, Bsp., Anspr.	1-3	A 61 L 15/44
X	WO 2000- 67 730 A1	S. 1-9, Anspr.	1-3, 14	A 61 L 15/44
Y	WO 97- 09 971 A2	S. 1-23, Bsp., Anspr.	1-3	A 61 L 15/44
Y	WO 88- 01 878 A1	S. 1-20, Anspr.	1-3	A 61 F 13/00

2. P. 20. 1. 03 Ze

Annahmestelle und
Nachbriefkasten
nur
Zweibrückenstraße 12

Hauptgebäude:
Zweibrückenstraße 12
Zweibrückenstraße 5-7 (Breiterhof)
Markenabteilungen:
Cincinnatistr. 64
81534 München

Hausadresse (für Fracht):
Deutsches Patent- und Markenamt
Zweibrückenstraße 12
80331 München

Telefon: (089) 2195-0
Telefax: (089) 2195-2221
Internet: <http://www.dpma.de>

Bank:
BBk München
Kto.Nr.: 700 010 54
BLZ: 700 000 00

S-Bahnanschluss im
Münchner Verkehrs- u.
Tarifverbund (MVV): →

Zweibrückenstr. 12 (Hauptgebäude):
Zweibrückenstr. 5-7 (Breiterhof):
S1 - S8 Haltestelle Isartor

Cincinnatistraße:
S2 Haltestelle Fasangarten
Bus 98/99 (ab S-Bahnhof Giesing) Haltestelle Cincinnatistraße

D. Folgende Literatur und Zitate liegen dem Deutschen Patent- und Markenamt nicht vor:

Die Recherche kann sich auf den vom Anmelder/von der Anmelderin selbstgenannten Stand der Technik nicht erstrecken, der dem Deutschen Patent- und Markenamt nicht vorliegt. Wenn beabsichtigt ist, einen Prüfungsantrag nach § 44 PatG zu stellen, wird der Anmelder/die Anmelderin aufgefordert, diese Literatur in Kopie zur Prüfungsakte zu reichen.

E. Datum des Abschlusses der Recherche 08.01.2003

Vollständigkeit der Ermittlung:

Eine Gewähr für die Vollständigkeit der Ermittlung der einschlägigen Druckschriften und für die Richtigkeit der angegebenen Kategorien wird nicht geleistet (§43 Abs. 7 Satz 1 Patentgesetz bzw. §7 Abs. 2 Gebrauchsmustergesetz i.V.m. §43 Abs. 7 Satz 1 Patentgesetz).

Absendedatum des Rechercheberichtes

Anlagen: 11

Patentabteilung 1.11
Rechercheleitstelle



Erläuterungen zu Abschnitt C. Ergebnis der Druckschriftenermittlung

Spalte: Kategorie

Es bedeutet:

- X:** Druckschriften, die Neuheit oder das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit (§ 43 PatG) / eines erfinderischen Schritts (§ 7 GebrMG) allein in Frage stellen
- Y:** Druckschriften, die das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit (§ 43 PatG) / eines erfinderischen Schritts (§ 7 GebrMG) zusammen mit anderen Druckschriften in Frage stellen
- A:** Allgemein zum Stand der Technik, technologischer Hintergrund
- O:** Nicht-schriftliche Offenbarung, z.B. ein in einer nachveröffentlichten Druckschrift abgedruckter Vortrag, der vor dem Anmelde- oder Prioritätstag öffentlich gehalten wurde
- P:** Im Prioritätsintervall veröffentlichte Druckschriften
- T:** Nachveröffentlichte, nicht kollidierende Druckschriften, die die Theorie der angemeldeten Erfindung betreffen und für ein besseres Verständnis der angemeldeten Erfindung nützlich sein können oder zeigen, dass der angemeldeten Erfindung zugrunde liegende Gedankengänge oder Sachverhalte falsch sein könnten
- E:** Ältere Anmeldungen gemäß § 3 Abs. 2 PatG (bei Recherchen nach § 43 PatG) / frühere Patent- oder Gebrauchsmusteranmeldungen gemäß § 15 GebrMG (bei Recherchen nach § 7 GebrMG)
- D:** Druckschriften, die bereits in der Patentanmeldung genannt sind (bei Recherchen nach § 43 PatG) / Druckschriften, die bereits in der Anmeldung oder dem Gebrauchsmuster genannt sind (bei Recherchen nach § 7 GebrMG)
- L:** Aus besonderen Gründen genannte Druckschriften, z.B. zum Veröffentlichungstag einer Entgegenhaltung oder bei Zweifeln an der Priorität

Spalte: Erläuterungen

Die im Rechercheverfahren angegebenen Erläuterungen und relevanten Stellen sind in dieser Spalte von der zitierten Druckschrift getrennt angegeben. Die verwendeten Abkürzungen und Symbole bei Nennung einer Druckschrift bedeuten:

Veröff.: Veröffentlichungstag einer Druckschrift im Prioritätsintervall

=: Druckschriften, die auf dieselbe Ursprungsanmeldung zurückgehen („Patentfamilien“) oder auf die sich Referate oder Abstracts beziehen

Bei Klassen- / Gruppenangabe ohne Nennung von Druckschriften bedeutet das Symbol:

***-:** Nichts ermittelt

Spalte: Betr(offene) Ansprüche

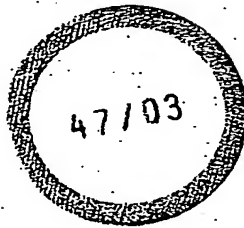
Hier sind die Ansprüche unter Zuordnung zu den in Spalte „Erläuterungen“ genannten Anmerkungen angegeben.

Hinweis zur Patentliteratur:

Die angegebene Patentliteratur kann in den Auslegehallen des Deutschen Patent- und Markenamts, 80331 München, Zweibrückenstraße 12 oder 10969 Berlin, Gitschiner Str. 97 eingesehen werden; deutsche Patentschriften, Auslegeschriften oder Offenlegungsschriften und teilweise auch Patentliteratur anderer Länder auch in den Patentinformationszentren. Ein Verzeichnis über diese Patentinformationszentren kann vom Deutschen Patent- und Markenamt sowie von einigen Privatfirmen bezogen werden.

Online-Recherchen zu Patentveröffentlichungen aus aller Welt, die sich im Datenbestand des amtsinternen deutschen Patentinformationssystems DEPATIS befinden, sind kostenlos möglich unter <http://www.depatis.net>.

An Sachbearbeiter
(wegen Offenlegung)



Erstellungsdatum 11.08.2003
Akz: 102 20 114.5

PUBL-Wo

I. Feststellungen

- Zusammenfassung vorhanden, Zeichnung nicht erforderlich
- Anz-Sei 34 Anz-Zei 3 Anz-Anspr 21 Anz-Disk 0

II. Bibliographie

IPC Hk1 A61K 9/70 Akz 102 20 114.5
internes Akz 6713Hnbe201015M
IPC Nk1 A61L 15/44
Ant 06.05.2002 Pfn 45726
Bez Ätherische Öle enthaltendes Matrixpflaster auf
Polyurethanbasis
Anr 1000705 Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE
ZAN 7025262 Beiersdorf AG
20245 Hamburg
Erf Kartheus, Holger, 20255 Hamburg, DE; Siebe,
Jan, Dr., 20253 Hamburg, DE
M

III. Recherche

Druckschriften:

DE 199 57 234 A1
DE 196 38 570 A1
DE 101 21 471 A1
EP 06 65 856 B1
WO 2000- 67 730 A1
WO 88- 01 878 A1

DE 197 12 359 A1
DE 101 28 685 A1
US2000-60 90 403 A
WO 2001- 78 691 A1
WO 97- 09 971 A2

IV. Offenlegungsverfügung

☒ Daten in Ordnung
Zeitrang (Ant/Pri) trifft zu

☐ An DEZ (Nur bei Änderung der Bibliographiedaten)
Zur Korrektur und Rückgabe mit Erledigungsvermerk

12.08.03
(Datum, Handz. d. Sachb.)

V. Hinweis für GS 670/PU (OFF)

Der Publikationsanstoß ist mit folgender Meldung
durchzuführen:

VOS00,AKZ 102 20 114.5